

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002年4月25日 (25.04.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/32872 A1(51) 国際特許分類: C07D 213/74,
213/75, 215/48, 239/47, 401/12, 401/14, 413/12, 405/12,
409/12, 413/12, 417/12, 417/14, 471/14, 491/048, 495/04,
A61K 31/4709, 31/47, 31/5377, 31/496, 31/4545, 31/519,
31/44, 31/437, 31/4439, 31/505, A61P 9/00, 9/10, 35/00,
27/02, 29/00, 19/02

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/09221

(22) 国際出願日: 2001年10月19日 (19.10.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-320420 2000年10月20日 (20.10.2000) JP
特願2000-386195 2000年12月20日 (20.12.2000) JP
特願2001-46685 2001年2月22日 (22.02.2001) JP(71) 出願人/米国を除く全ての指定国について: エーザ
イ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-0002 東
京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).

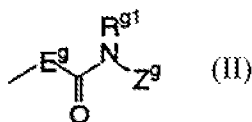
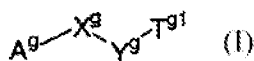
(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人/米国についてのみ: 船橋泰博 (FU-
NAHASHI, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒453-0831 愛知県名古屋
市中村区中村中町1-20 Aichi (JP). 鶴岡明彦 (TSU-
RUOKA, Akihiko) [JP/JP]; 〒305-0031 茨城県つくば
市吾妻3丁目19-1, 2-203 Ibaraki (JP). 松倉正幸 (MAT-
SUKURA, Masayuki) [JP/JP]; 〒300-2635 茨城県つく
ば市東光台2丁目9-10 Ibaraki (JP). 羽田 融 (HANEDA,
Toru) [JP/JP]; 〒300-1216 茨城県牛久市神谷2丁目4-8
Ibaraki (JP). 福田吉男 (FUKUDA, Yoshio) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば市松代2丁目25-3-403 Ibaraki
(JP). 鎌田淳一 (KAMATA, Junichi) [JP/JP]; 〒305-0005
茨城県つくば市天久保2丁目23-5-306 Ibaraki (JP). 高橋
恵子 (TAKAHASHI, Keiko) [JP/JP]; 〒300-1237 茨城県
牛久市田宮3丁目10-7-512 Ibaraki (JP). 松嶋知広 (MAT-
SUSHIMA, Tomohiro) [JP/JP]; 〒300-1237 茨城県牛久
市田宮2丁目10-2 Ibaraki (JP). 宮崎和城 (MIYAZAKI,
Kazuki) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前
9-7, 2-211 Ibaraki (JP). 野本研一 (NOMOTO, Ken-ichi)
[JP/JP]; 〒305-0032 茨城県つくば市竹園1丁目6-2,
901-505 Ibaraki (JP). 渡辺達夫 (WATANABE, Tatsuo)
[JP/JP]; 〒270-1323 千葉県印西市木下東4丁目14-9
Chiba (JP). 尾葉石浩 (OBAISHI, Hiroshi) [JP/JP]; 〒
305-0035 茨城県つくば市松代3丁目5-9-104 Ibaraki (JP).
山口温美 (YAMAGUCHI, Atsumi) [JP/JP]; 〒305-0045
茨城県つくば市梅園2丁目2-20-403 Ibaraki (JP). 鈴木
佐知 (SUZUKI, Sachii) [JP/JP]; 〒300-0032 茨城県土
浦市湖北2丁目9-1-703 Ibaraki (JP). 中村勝次 (NAKA-
MURA, Katsuji) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば市松
代1丁目14-10-A202 Ibaraki (JP). 三村房代 (MIMURA,
Fusayo) [JP/JP]; 〒300-3257 茨城県つくば市筑穂2
丁目19-1-203 Ibaraki (JP). 山本裕之 (YAMAMOTO,
Yuji) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前9-7,
2-210 Ibaraki (JP). 松井順二 (MATSUI, Junji) [JP/JP];
〒302-0006 茨城県取手市青柳393-2-B101 Ibaraki (JP).
松井賢司 (MATSUI, Kenji) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城
県つくば市松代3丁目23-1-307 Ibaraki (JP). 吉葉孝子
(YOSHIBA, Takako) [JP/JP]; 〒300-3253 茨城県つく
ば市大曾根3836 Ibaraki (JP). 鈴木康之 (SUZUKI, Ya-
suyuki) [JP/JP]; 〒509-0124 岐阜県各務原市鷺沼山崎
町6丁目8-1-6F Gifu (JP). 有本 達 (ARIMOTO, Itaru)
[JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前29-7-403
Ibaraki (JP).(74) 代理人: 長谷川芳樹. 外 (HASEGAWA, Yoshiki et al.)
; 〒104-0061 東京都中央区銀座二丁目6番12号 大倉
本館 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: NITROGENOUS AROMATIC RING COMPOUNDS

(54) 発明の名称: 含窒素芳香環誘導体

group, or the like; and T^{g1} is a group of the general formula (II) or the like: (II) [wherein E^g is a single bond, -N(R^{g2})-, or the like; R^{g1} and R^{g2} are each independently hydrogen, optionally substituted C₁₋₆ alkyl, or the like; and Z^g is C₁₋₈ alkyl, C₃₋₈ alicyclic hydrocarbyl, C₆₋₁₄ aryl, or the like].(57) Abstract: Compounds represented by the general formula (I) or salts thereof, or hydrates of both: (I) wherein A^g is an optionally substituted 5- to 14-membered heterocyclic group, or the like; X^g is O-, -S-, or the like; Y^g is optionally substituted C₆₋₁₄ aryl, a 5- to 14-membered heterocyclic

[続葉有]



(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

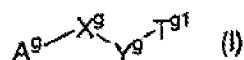
添付公開書類:
—— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許

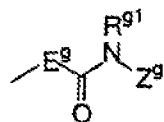
2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

一般式



[式中 $A^{\#}$ は、置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員複素環式基などを意味する； $X^{\#}$ は、 $-O-$ 、 $-S-$ などを意味する； $Y^{\#}$ は、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基または 5 ないし 14 員複素環式基などを意味する； $T^{\#1}$ は、式



(式中、 $E^{\#}$ は、単結合または式 $-N(R^{\#2})-$ などを意味する。 $R^{\#1}$ および $R^{\#2}$ はそれぞれ独立して水素原子、または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基などを意味する。 $Z^{\#}$ は、 C_{1-8} アルキル基、 C_{3-8} 脂環式炭化水素基、 C_{6-14} アリール基などを意味する。) で表わされる基などを意味する。]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

明細書

含窒素芳香環誘導体

技術分野

本発明は、血管新生の異常増殖を伴う各種疾患に対する予防および治療に有効な新規化合物、およびかかる新規化合物を含有してなる血管新生阻害剤、抗腫瘍剤などの医薬組成物に関する。

背景技術

血管新生は胎児期の血管樹形成や各臓器の形態的、機能的発達時に不可欠な生物学的現象である。新生血管は内皮細胞の遊走、増殖、管腔形成などの複数の過程を経て構築され、その過程にはマスト細胞、リンパ球、間質細胞などの関与も重要であることが報告されている(J. Folkman and Y. Shing, J. Biol. Chem., 267, 10931, 1992)。成熟個体では女性性周期において生理的な血管新生が生じるが、成熟個体においては血管新生の病的増加が様々な疾患の発症あるいは進行過程に関与していることが知られている。具体的には癌、リウマチ性関節炎、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性網膜症、血管腫、乾せんなどが血管新生の異常を伴う疾患としてあげられる(J. Folkman, N. Engl. J. Med., 333, 1757, 1995)。特に固形癌の増殖は血管新生に依存する事が報告されており、血管新生阻害剤が難治性固形癌に対する新しい治療薬になると期待されている(Folkman J., J. Natl. Cancer Inst., 82, 4, 1990)。

ウレア構造を有する化合物に関する先行技術は、WO 9900357 および WO 0043366 公報などがある。

WO 9900357 号公報には、raf キナーゼに対する阻害作用を示し抗腫瘍効果を有するビフェニルウレア誘導体が記載されているが、血管新生阻害作用に対する作用は開示されていない。WO 0043366 号公報には、インビトロでA375ヒトメラノーマ細胞に対する核形態変化作用が弱く、血管内皮細胞増殖因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGFと略す)で刺激した内皮細胞に対して増殖抑制作用を示し、抗腫瘍効果を有するキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体が記載されているが、VEGF以外の血管新

生因子に対する作用は開示されていない。

発明の開示

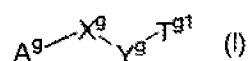
上記の如く、医薬として有用な血管新生阻害化合物の提供が切望されている。しかしながら、優れた血管新生阻害作用を示し、かつ、医薬としても有用性が高く臨床で有効に作用する化合物は未だ見出されていない。

本発明の目的は、(1)強力な血管新生抑制作用を有するもしくは強力な血管新生抑制作用と腫瘍細胞増殖抑制作用の両作用を有することにより抗腫瘍活性を示し、(2)物性、体内動態、安全性などにおいても医薬としての資質に優れた有用性を示し、(3)血管新生の異常増殖を伴う各種疾患の改善、予防および治療に有用である、血管新生阻害化合物を探索し見出すことにある。

本発明者らは、上記事情に鑑み精力的に研究を重ねた結果、下式一般式(I)で表される新規な化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を合成することに成功するとともに、更に、下式一般式(I)もしくはその塩またはそれらの水和物が優れた血管新生阻害作用を示すことを見出し、本発明を完成した。

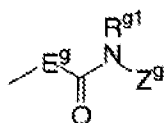
すなわち本発明は、

<1> 一般式

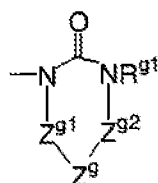


[式中A[#]は、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基または置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基を意味する；X[#]は、単結合、-O-、-S-、C₁₋₆アルキレン基、-SO-、-SO₂-または式-N(R^{#3})- (式中、R^{#3}は水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基または置換基を有していてもよいC₂₋₇アシル基を意味する。)を意味する；Y[#]は、それぞれ置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、5ないし14員複素環式基、C₁₋₈アルキル基、C₃₋₈脂環式炭化水素基、C₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキル基、5ないし14員ヘテロアリールC₁₋₆アルキル基、式-(CH₂)_gSO₂- (式中、gは1-8の整数を意味する)、式-(CH₂)_{f a}-CH=CH-(CH₂)_{f b}- (式中、f aおよびf bはそれぞれ0、1、2または3を意味する)、式-(CH₂)_{f a}-CH=CH-(CH₂)_{f b}-SO₂- (式中、f aおよびf bは

それぞれ0、1、2または3を意味する)、式 $-(CH_2)_{fa}-C\equiv C-(CH_2)_{fb}-$ (式中、 f_a および f_b はそれぞれ0、1、2または3を意味する)または式 $-(CH_2)_{fa}-C\equiv C-(CH_2)_{fb}-SO_2-$ (式中、 f_a および f_b はそれぞれ0、1、2または3を意味する)を意味する; T^{g1} は、(1)一般式



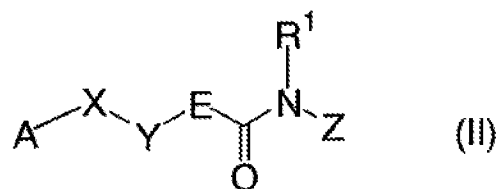
{式中、 E^g は、単結合または式 $-N(R^{g2})-$ を意味する。 R^{g2} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する。 R^{g1} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する。 Z^g は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基、式 $-OR^{200}$ 、式 $-SR^{200}$ 、式 $-COR^{200}$ 、式 $-SO_2R^{200}$ (式中、 R^{200} は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員複素環 C_{1-6} アルキル基を意味する。)、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員複素環 C_{1-6} アルキル基を意味する。}、または(2)一般式



{式中、 R^{g1} および Z^g は前記 R^{g1} および Z^g と同意義を意味する。 Z^{g1} および Z^{g2} は、それぞれ同一でも異なってもよく、(1)単結合(2) $-O-$ 、 $-S-$ および窒素原子から選ばれる1以上の原子を鎖の途中もしくは末端に有していてもよく、オキソ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基または(3)置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基を意味する。}で表される基を意味する。]

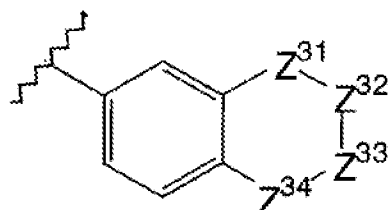
で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<2> 一般式



[式中、Aは、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する；Xは、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ または $-SO_2-$ を意味する；Yは、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する；Eは、単結合または $-NR^2-$ を意味する； R^1 および R^2 はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基を意味する；Zは、式 $-Z^{11}-Z^{12}$ (式中、 Z^{11} は単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味し、 Z^{12} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい

C₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または式



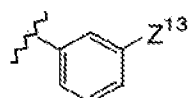
(式中、Z³¹、Z³³およびZ³⁴は、それぞれ独立してメチレン基、—CO—、—NH—または—O—を意味する。Z³²は単結合、メチレン基、—CO—、—NH—または—O—を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基を意味する。ただし、Aは、(1)シアノ基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基および(4)式、—V^{X1}—V^{X2}—V^{X22}—V^{X3}(式中、V^{X1}、V^{X2}およびV^{X22}は、それぞれ独立して、単結合、酸素原子、硫黄原子、—CO—、—SO—、—SO₂—、式—NR^{X1}—、式—CONR^{X1}—、式—NR^{X1}CO—、式—SO₂NR^{X1}—、式—NR^{X1}SO₂—、式—O—CO—、式—C(O)O—、式—NR^{X1}C(O)O—、式—NR^{X1}C(O)NR^{X2}—、式—O—C(O)NR^{X1}—、式—O—C(O)O—、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキレン基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する；V^{X3}、R^{X1}およびR^{X2}は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基を意味する。)からなる群から選ばれる1ないし6個の基で置換されていてもよい。

]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<3> Xが酸素原子または硫黄原子である、<2>に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

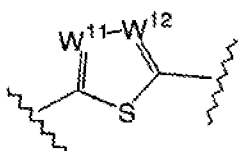
<4> Zが置換基を有していてもよいシクロプロピル基、置換基を有していてもよい2-チアゾリル基または式



(式中、 Z^{13} はニトリル基、メチルスルホニル基または $-NHCOCH_3$ 基を意味する。)

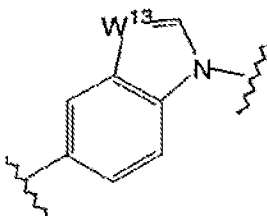
で表される基である、<2>または<3>に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<5> Eが式 $-NR^2-$ (式中、 R^2 は<2>における R^2 と同意義を意味する。) で表される基であり、Yがそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基または式



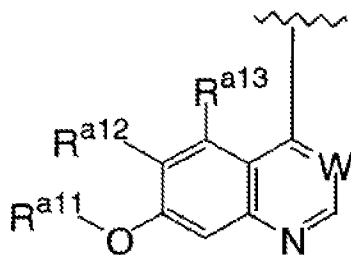
(式中、 W^{11} および W^{12} は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基である、<2>~<4>のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<6> Eが単結合であり、Yがさらに置換基を有していてもよい式

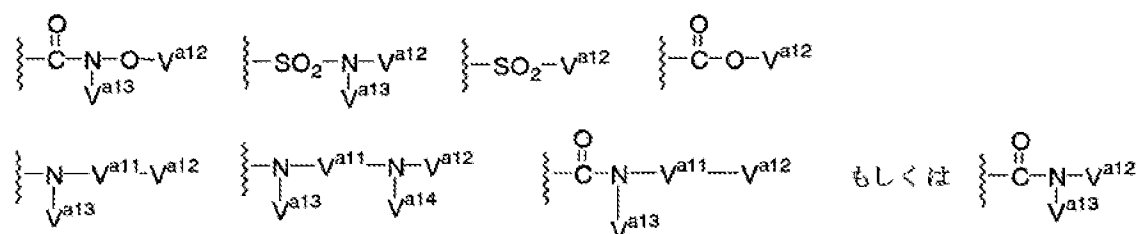


(式中、 W^{13} は置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基である、<2>~<4>のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

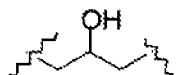
<7> Aが、式



〔式中、Wは置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する； R^{a13} は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基またはニトロ基を意味する； R^{a12} はシアノ基または式



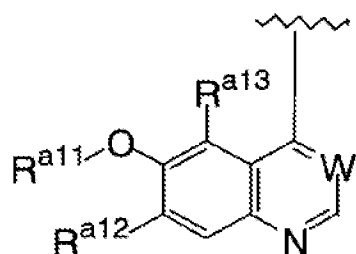
(式中、 V^{a11} は $-CO-$ または $-SO_2-$ を意味する； V^{a12} 、 V^{a13} および V^{a14} はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する。)で表される基を意味する； R^{a11} は、式 $-V^{a21}-V^{a22}-V^{a23}$ (式中、 V^{a21} は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基、単結合または式



で表される基を意味する； V^{a22} は単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、式 $-CONR^{a14}-$ 、式 $-SO_2NR^{a14}-$ 、式 $-NR^{a14}SO_2-$ 、式 $-NR^{a14}CO-$ または式 $-NR^{a14}-$ を意味する (式中、 R^{a14} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有してい

てもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基を意味する。) ; V^{a23} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する。) で表される基を意味する。] で表される基である、<2>~<6>のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物 ;

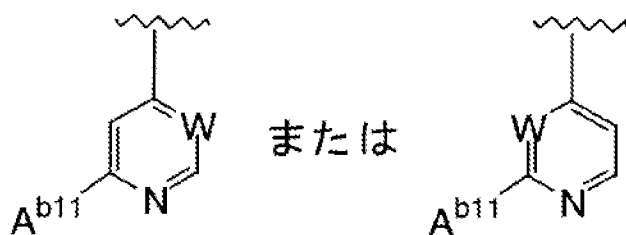
<8> Aが、式



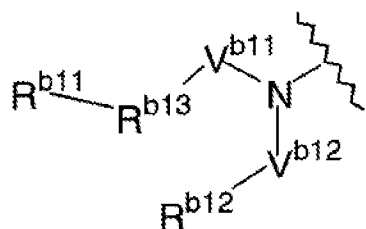
(式中、Wは置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する ; R^{a11} 、 R^{a12} および R^{a13} は<7>における R^{a11} 、 R^{a12} および R^{a13} とそれぞれ同意義を意味する。)

で表される基である、<2>~<6>のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物 ;

<9> Aが、さらに置換基を有していてもよい式



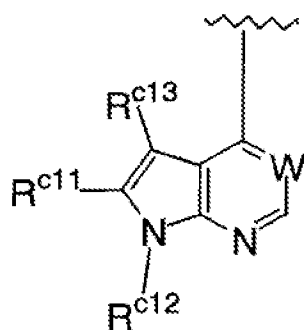
[式中、Wは置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する ; A^{b11} は(1) 置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または(2) 式



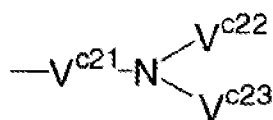
(式中、 V^{b11} および V^{b12} はそれぞれ独立して単結合、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NHCO}-$ または式 $-(\text{CH}_2)_b-\text{CO}-$ (式中 b は0から6の整数を意味する。)で表される基を意味する； R^{b13} は単結合、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基または置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基を意味する； R^{b11} および R^{b12} はそれぞれ独立して水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基を意味する。)で表される基を意味する。]

で表される基である、<2>~<6>のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<10> Aが、式



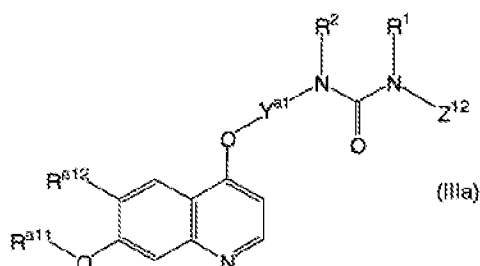
[式中、 W は置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する； R^{c13} は、(1) 水素原子、(2) シアノ基、(3) ハロゲン原子、(4) ホルミル基、(5) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(6) 式



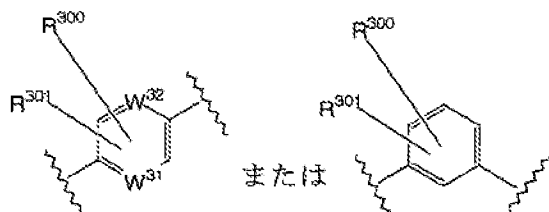
(式中、 $\text{V}^{\text{c}21}$ は—CO—またはメチレン基を意味する； $\text{V}^{\text{c}22}$ および $\text{V}^{\text{c}23}$ はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基を意味する。)で表される基または(7)式 $\text{—V}^{\text{c}21}\text{—O—V}^{\text{c}22}$ (式中、 $\text{V}^{\text{c}21}$ および $\text{V}^{\text{c}22}$ は前記 $\text{V}^{\text{c}21}$ および $\text{V}^{\text{c}22}$ と同意義を意味する。)で表される基を意味する； $\text{R}^{\text{c}12}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基を意味する； $\text{R}^{\text{c}11}$ は、式 $\text{—V}^{\text{c}11}\text{—V}^{\text{c}12}\text{—V}^{\text{c}13}$ (式中、 $\text{V}^{\text{c}11}$ は単結合、酸素原子、置換基を有していてもよいベンゼン環、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または—CO—を意味する； $\text{V}^{\text{c}12}$ は単結合、酸素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味する； $\text{V}^{\text{c}13}$ は(1)置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(2)置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、(3)置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、(4)置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基(5)水酸基、(6)カルボキシ基、(7)置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコキシカルボニル基、(8)置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、(9)置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基、(10)置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、(11)式 $\text{—NR}^{\text{c}21}\text{R}^{\text{c}22}$ (式中、 $\text{R}^{\text{c}21}$ および $\text{R}^{\text{c}22}$ はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表される基または(12)水素原子を意味する。)で表される基を意味する。]

で表される基である、<2>～<6>のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

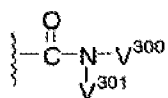
<11> 一般式



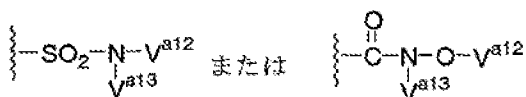
[式中、 R^1 、 R^2 および Z^{12} は<2>における R^1 、 R^2 および Z^{12} と同意義を意味する。(ただし、 Z^{12} がピラゾリル基である場合は除く。); Y^{a1} は式



(式中、 W^{31} および W^{32} はそれぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する; R^{300} および R^{301} はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-7} アルコシカルボニル基、ホルミル基、式

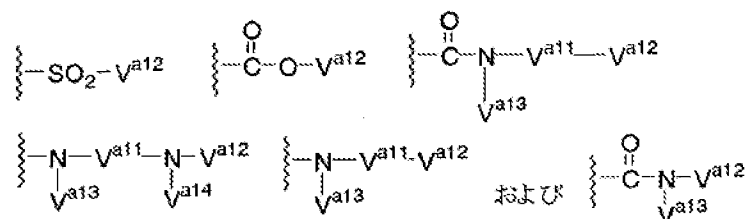


(式中、 V^{300} および V^{301} はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表される基または置換基を有していてもよい C_{2-7} アシル基を意味する。)で表される基を意味する; R^{a11} および R^{a12} は<7>における R^{a11} および R^{a12} とそれぞれ同意義を意味する; ただし、上記定義において以下の(1)の場合または(2)の場合の化合物は除かれる。(1) R^{a12} が式



(式中、 V^{a12} および V^{a13} は<7>における V^{a12} および V^{a13} とそれぞれ同意義を意味する。)で表される基を意味し、 R^1 および R^2 が水素原子を意味し、か

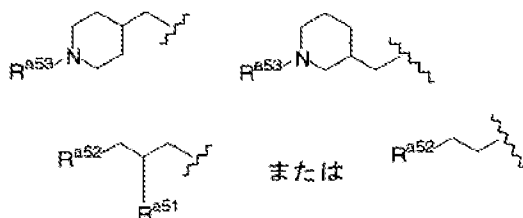
つZ¹²がC₆₋₁₄アリール基、6ないし14員複素環式基または6ないし14員芳香族複素環式基を意味する場合、(2) R^{a:2}が式



(式中、 V^{a11} 、 V^{a12} 、 V^{a13} および V^{a14} は<7>における V^{a11} 、 V^{a12} 、 V^{a13} および V^{a14} とそれぞれ同意義を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味し、 R^2 が水素原子を意味し、かつ Z^{12} が (a) C_{6-14} アリール基、(b) 5ないし14員複素環式基、(c) 5ないし14員芳香族複素環式基、(d) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{1-6} アルキル基、(e) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルケニル基、(f) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-8} アルキニル基または (g) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{3-8} 脂環式炭化水素基を意味する場合。]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<12> R²¹¹が、メチル基、2-メトキシエチル基、式

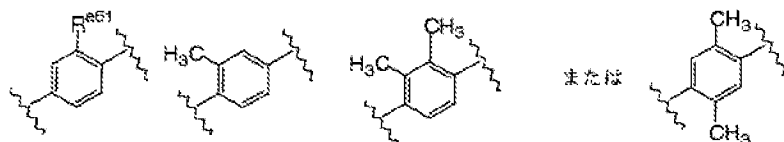


(式中、R⁵³はメチル基、シクロプロピルメチル基またはシアノメチル基を意味する；R⁵¹は水素原子、フッ素原子または水酸基を意味する；R⁵²は、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルフォリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。)で表される基である、＜11＞に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<13> Z¹²が、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、2-チアソリル基
または4-フルオロフェニル基である、<11>または<12>に記載の化合物

もしくはその塩またはそれらの水和物；

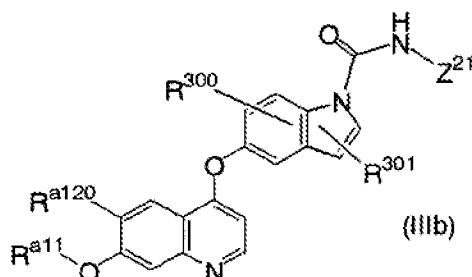
<14> Y^{a1} が、式



(式中、 R^{a61} は水素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、塩素原子またはフッ素原子を意味する。) で表される基である、<11>~<13>のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

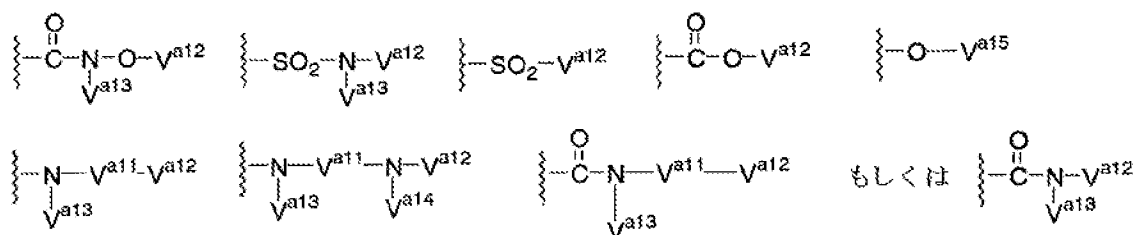
<15> R^{a12} が、シアノ基または式 $-CONHR^{a62}$ (式中、 R^{a62} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-6} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基である、<11>~<14>のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<16> 一般式



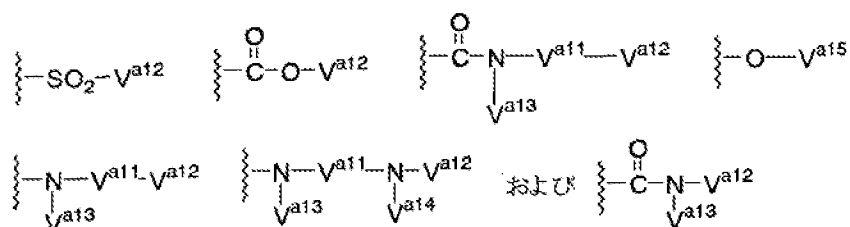
(式中 Z^{21} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基または置換基を有していてもよい C_{3-6} 脂環式炭化水素基を意味する；

R^{a120} は、シアノ基または式



(式中、 V^{a16} は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-8} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基を意味する。 V^{a11} 、 V^{a12} 、 V^{a13} および V^{a14} は<7>における V^{a11} 、 V^{a12} 、 V^{a13} および V^{a14} とそれぞれ同意義を意味する。)で表わされる基を意味する；

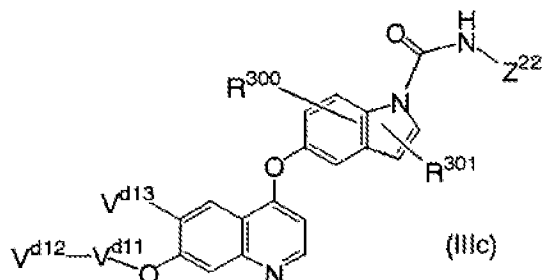
R^{300} および R^{301} は $\langle 11 \rangle$ における R^{300} および R^{301} とそれぞれ同意義を意味する; R^{a11} は $\langle 7 \rangle$ における R^{a11} とそれぞれ同意義を意味する; ただし、 R^{a120} が式



(式中、 V^{a11} 、 V^{a12} 、 V^{a13} および V^{a14} は $\langle 7 \rangle$ における V^{a11} 、 V^{a12} 、 V^{a13} および V^{a14} とそれぞれ同意義を意味する。 V^{a15} は前記定義と同意義を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味し、かつ Z^{21} が (a) C_{3-6} 脂環式炭化水素基、(b) 5 ないし 10 員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{1-6} アルキル基、(c) 5 ないし 10 員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルケニル基または (d) 5 ないし 10 員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルキニル基を意味する場合を除く。)

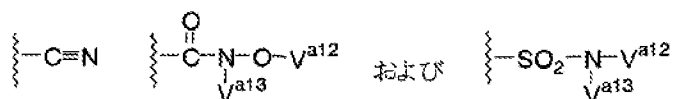
で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<17> 一般式

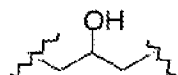


(式中、Z²²は置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし

14員芳香族複素環式基を意味する； R^{300} および R^{301} は<11>における R^{300} および R^{301} とそれぞれ同意義を意味する； V^{d13} は式

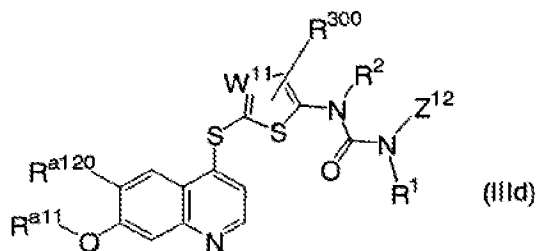


(式中、 V^{a12} および V^{a13} は<7>における V^{a12} および V^{a13} とそれぞれ同意義を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味する； V^{d11} は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基、または式

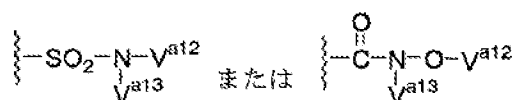


で表される基を意味する； V^{d12} は(1)式 $\text{---NR}^{d11}\text{R}^{d12}$ (式中、 R^{d11} および R^{d12} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-9} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する。)で表される基または(2)置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基を意味する。)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

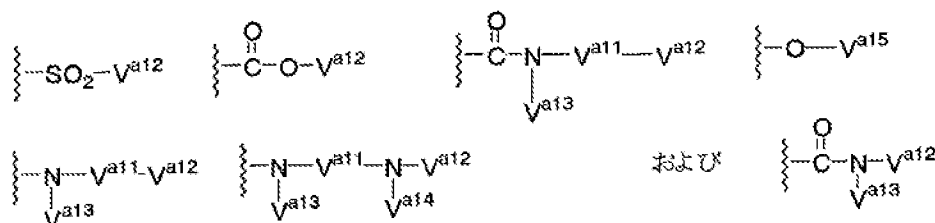
<18> 一般式



(式中、 R^1 、 R^2 および Z^{12} は<2>における R^1 、 R^2 および Z^{12} とそれぞれ同意義を意味する； W^{11} は置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する； R^{300} は<11>における R^{300} と同意義を意味する； R^{a11} は<7>における R^{a11} と同意義を意味する； R^{a120} は<16>における R^{a120} と同意義を意味する；ただし、上記定義において以下の(1)の場合または(2)の場合の化合物は除かれる。(1) R^{a120} が式



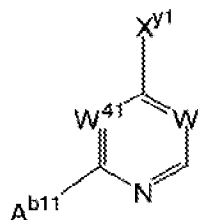
(式中、 V^{a12} および V^{a13} は<7>における V^{a12} および V^{a13} とそれぞれ同意義を意味する。)で表される基を意味し、 R^1 および R^2 が水素原子を意味し、かつ Z^{12} が C_{6-14} アリール基、6ないし14員複素環式基または6ないし14員芳香族複素環式基を意味する場合、(2) R^{a120} が式



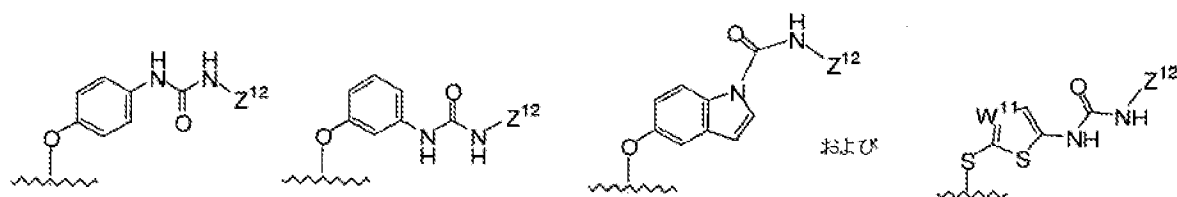
(式中、 V^{a11} 、 V^{a12} 、 V^{a13} および V^{a14} は<7>における V^{a11} 、 V^{a12} 、 V^{a13} および V^{a14} とそれぞれ同意義を意味する。 V^{a15} は<16>における V^{a15} と同意義を意味する。)からなる群から選ばれる基を意味し、 R^2 が水素原子を意味し、かつ Z^{12} が(a) C_{6-14} アリール基、(b) 5ないし14員複素環式基、(c) 5ないし14員芳香族複素環式基、(d) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{1-6} アルキル基、(e) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルケニル基、(f) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルキニル基または(g) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{3-8} 脂環式炭化水素基を意味する場合。)

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<19> 一般式



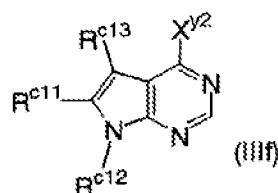
(式中、 W^{41} および W はそれぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。ただし W^{41} および W がともに窒素原子である場合は除く； X^{v1} はそれぞれ置換基を有していてもよい式



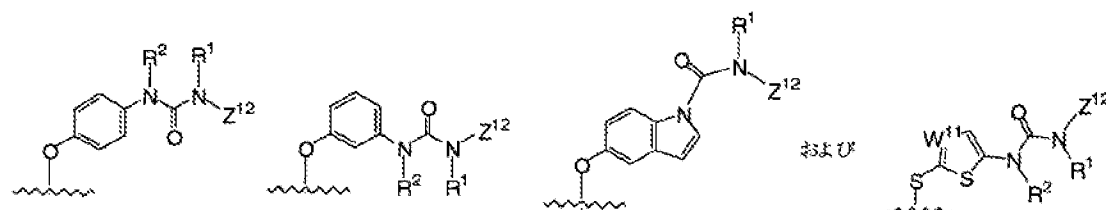
(式中、 Z^{12} は<2>における Z^{12} と同意義を意味する； W^{11} は置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味する； A^{b11} は<9>における A^{b11} と同意義を意味する)

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<20> 一般式

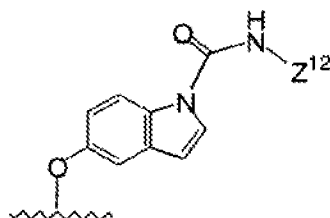


(式中、 R^{c13} は<10>における R^{c13} と同意義を意味する。 X^{y2} はそれぞれ置換基を有していてもよい式



(式中、 Z^{12} 、 R^1 および R^2 は<2>における Z^{12} 、 R^1 および R^2 とそれぞれ同意義を意味する； W^{11} は置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味する。 R^{c11} および R^{c12} は、<10>における R^{c11} および R^{c12} とそれぞれ同意義を意味する。ただし、上記定義において以下の(1)の場合または(2)の場合の化合物は除かれる。(1) R^1 および R^2 が水素原子であり、 Z^{12} が(a) C_{6-14} アリール基、(b) 5ないし14員複素環式基、(c) 5ないし14員芳香族複素環式基、5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{1-6} アルキル基、(d) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換されたC

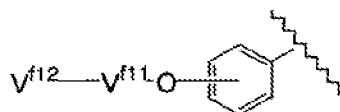
$_{2-6}$ アルケニル基、(e) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルキニル基または(f) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{3-8} 脂環式炭化水素基を意味する場合である場合、(2) X^{12} が式



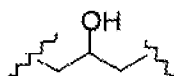
(式中、 Z^{12} は(a) C_{6-14} アリール基、(b) 5ないし14員複素環式基、(c) 5ないし14員芳香族複素環式基、(d) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{1-6} アルキル基、(e) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルケニル基、(f) 5ないし10員複素環式基または C_{5-10} 脂環式炭化水素基で置換された C_{2-6} アルキニル基または(g) C_{3-8} 脂環式炭化水素基を意味する。)で表される基である場合。)

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<21> R^{11} が、式



(式中、 V^{11} は単結合、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基または式

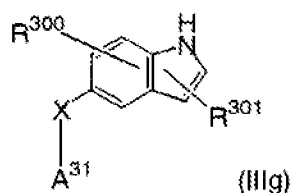


で表される基を意味する； V^{12} は(1) 水素原子、(2) 水酸基、(3) 置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、(4) 置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基、(5) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基または(6) 式 $-NR^{121}R^{122}$ (式中、 R^{121} および R^{122} はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を意味

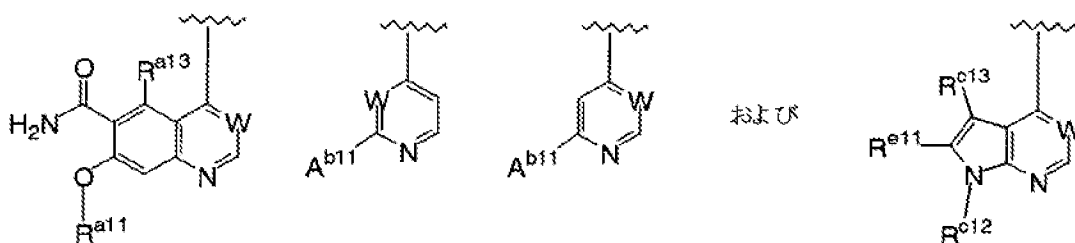
する。)で表される基を意味する。)

で表される基である、＜10＞または＜20＞に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

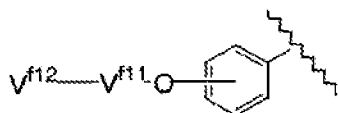
＜22＞ 一般式



[式中、Xは＜2＞におけるXと同意義を意味する；R³⁰⁰およびR³⁰¹は＜11＞におけるR³⁰⁰およびR³⁰¹とそれぞれ同意義を意味する；A³¹は、式



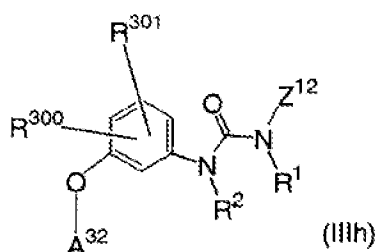
(式中、R^{c13}は＜10＞におけるR^{c13}と同意義を意味する。W、R^{a11}およびR^{a13}は＜7＞におけるW、R^{a11}およびR^{a13}とそれぞれ同意義を意味する；A^{b11}は＜9＞におけるA^{b11}と同意義を意味する；R^{c12}は＜10＞におけるR^{c12}とそれぞれ同意義を意味する；R^{e11}は式



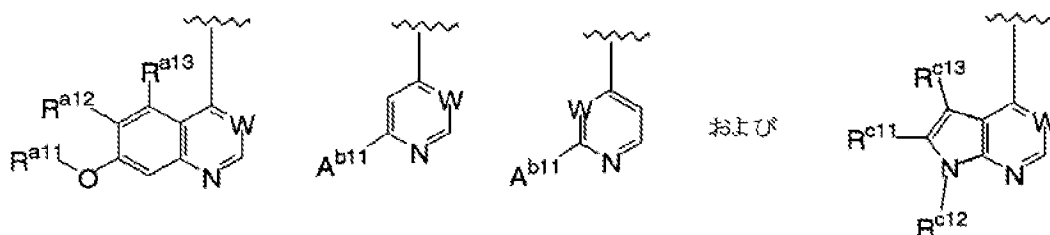
(式中、V^{f11}およびV^{f12}は＜21＞におけるV^{f11}およびV^{f12}とそれぞれ同意義を意味する。ただしV^{f12}が水素原子である場合は除く)で表される基を意味する。)からなる群から選ばれる基を意味する。]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

＜23＞ 一般式



(式中、 Z^{12} 、 R^1 および R^2 は<2>における Z^{12} 、 R^1 および R^2 とそれぞれ同意義を意味する； R^{300} および R^{301} は<11>における R^{300} および R^{301} とそれぞれ同意義を意味する； A^{32} は、式



(式中、 R^{c13} は<10>における R^{c13} と同意義を意味する。 W 、 R^{a11} 、 R^{a12} および R^{a13} は<7>における W 、 R^{a11} 、 R^{a12} および R^{a13} とそれぞれ同意義を意味する； A^{b11} は<9>における A^{b11} と同意義を意味する； R^{c11} および R^{c12} は<10>における R^{c11} および R^{c12} とそれぞれ同意義を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味する。)

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<24> 前記化合物が、 $N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-ビリジル)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア$ 、 $N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア$ 、 $N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア$ 、 $N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア$ 、 $N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-4-キノリル)$

ル) オキシフェニル) -N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア、N - (4 - (6-シアノ-7 - (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシフェニル) -N' - (4-フルオロフェニル) ウレア、N - (4 - (6-シアノ-7 - (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシフェニル) -N' - (1, 3-チアゾール-2-イル) ウレア、N - (4 - (6-シアノ-7 - (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシフェニル) -N' - (3-シアノフェニル) ウレア、N - (4 - (6-シアノ-7 - (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシフェニル) -N' - (2 - (メチルスルホニル) フェニル) ウレア、N - (4 - (6-シアノ-7 - (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシフェニル) -N' - シクロプロピルウレア、N - (4 - (6-シアノ-7 - (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N' - (1, 3-チアゾール-2-イル) ウレア、N - (4 - (6-シアノ-7 - (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N' - シクロプロピルウレア、N - (4 - (6-シアノ-7 - (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシフェニル) -N' - シクロプロピルメチルウレア、N - (4 - (6-シアノ-7 - (3 - (モルホリン-4-イル) プロボキシ) キノリン-4-イルオキシ) -2-フルオロフェニル) -N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア、N - (4 - (6-シアノ-7 - (3 - (ジエチルアミノ) プロボキシ) -4-キノリルオキシ) フェニル) -N' - (4-フルオロフェニル) ウレア、N - (4 - (6-シアノ-7 - (3 - (4-モルホリノ) プロボキシ) -4-キノリル) オキシフェニル) -N' - (4-フルオロフェニル) ウレア、N - (4 - (6-シアノ-7 - (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N' - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) ウレア、N - (4 - (6-シアノ-7 - (3 - (ジエチルアミノ) プロボキシ) -4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア、N - (4 - (6-シアノ-7 - (3 - (1 - (4-エチルピペラジノ)) プロボキシ) -4-キノリル) オキシフェニル) -N' - (4-メトキシフェニル) ウレア、N - (4 - (6-シアノ-7 - (3-シアノプロボキシ) -4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N' - (

2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(メチルスルホニル) エトキシ)-4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(メチルスルホニル) エトキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-フェニルウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-メトキシカルボニルプロポキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-カルボキシプロポキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(2-ヒドロキシエトキシ) エトキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ) プロポキシ)-4-キノリルオキシ) フェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル) フェニル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ) プロポキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル) フェニル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ) プロポキシ)-4-キノリルオキシ) フェニル)-N'-フェニルウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ) プロポキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-フェニルウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ) プロポキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-(2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-キノリル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-(3-アセトアミドフェニル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-ベンジルオキシ-4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル) ウ

レア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル
)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-フェニルウレア、4-(4-((4-
 フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエト
 キシ)-6-キノリンカルボキサミド、7-(2-メトキシエトキシ)-4-(
 4-((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)
 -6-キノリンカルボキサミド、4-(4-((アニリノカルボニル)アミノ)-
 3-フルオロフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカル
 ボキサミド、4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキ
 シ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-((シクロプロピ
 ルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-
 6-キノリンカルボキサミド、7-メトキシ-4-(4-((1,3-チアゾール
 -2-イルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサ
 ミド、4-(4-((2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フ
 ルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-
 ((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6
 -キノリンカルボキサミド、4-(5-((アニリノカルボニル)アミノ)-2-
 ビリジルオキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-(
 アニリノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボ
 キキサミド、4-(4-(アニリノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-
 メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-((2,4-ジフ
 ルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-(2-
 メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-((4-フルオ
 ロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-(2-メトキ
 シエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、7-(2-メトキシエトキシ)-
 4-(4-((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ-3-
 フルオロフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミドおよび4-(4-((4-フ
 ルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキ
 シ-6-キノリンカルボキサミドから選ばれるいずれか1の化合物である、<1
 >または<2>に記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれ

らの水和物；

<25> 前記化合物が、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア、N-(4-((6-シアノ-7-(((2R)-3-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-((6-シアノ-7-(((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-{4-[6-シアノ-7-(2-ヒドロキシ-3-ピロリジン-1-イル-プロボキシ)-キノリン-4-イロキシ]-2-メチルフェニル}-N'-シクロプロピル-ウレア、4-(4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)-4-メチルアミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、N6-シクロプロピル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、N6-(2-メトキシエチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、N6-(2-ピリジル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、N6-(2-フルオロエチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

シ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、N 6—エチル—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、6—カルバモイル—4—(1—エチルカルバモイル—1H—インドール—5—イルオキシ)—7—メトキシキノリン、6—カルバモイル—7—メトキシ—4—(1—プロピルカルバモイル—1H—インドール—5—イルオキシ)キノリン、6—カルバモイル—7—メトキシ—4—[1—(1—メチル)エチルカルバモイル—1H—インドール—5—イルオキシ]キノリン、N 4—(4—{4—[(アニリノカルボニル)アミノ]—3—クロロフェノキシ}—2—ピリジル)—1—メチル—4—ピペリジンカルボキサミド、N 1—フェニル—3—クロロ—5—[(2—{(1—メチル—4—ピペリジル)カルボニル)アミノ}—4—ピリジル)オキシ]—1H—1—インドールカルボキサミド、N 4—[4—(3—クロロ—4—{[(4—フルオロアニリノ)カルボニル]アミノ}フェノキシ)—2—ピリジル]—1—メチル—4—ピペリジンカルボキサミド、1—(2—クロロ—4—{6—[4—(2—ジエチルアミノエトキシ)—フェニル]—7H—ピロロ[2, 3-d]ピリミジン—4—イルオキシ}フェニル)—3—シクロプロピルウレア、1—{2—クロロ—4—[6—[4—((2R)—2—ヒドロキシ—3—ジエチルアミノプロボキシ)—フェニル]—7H—ピロロ[2, 3-d]ピリミジン—4—イルオキシ]—フェニル}—3—シクロプロピルウレア、1—(2—クロロ—4—{6—[4—((2R)—2—ヒドロキシ—3—ピロリジンプロボキシ)—フェニル]—7H—ピロロ[2, 3-d]ピリミジン—4—イルオキシ]—フェニル}—3—シクロプロピルウレア、および1—(2—クロロ—4—{6—[4—(2—ジエチルアミノプロボキシ)—フェニル]—7H—ピロロ[2, 3-d]ピリミジン—4—イルオキシ}フェニル)—3—シクロプロピルウレアから選ばれるいずれか1の化合物である、<1>または<2>に記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物；

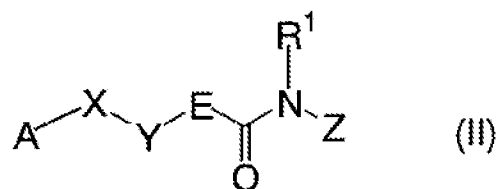
<26> 前記化合物が、4—(3—クロロ—4—(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、4—(3—クロロ—4—(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)—7—メ

トキシ—6—キノリンカルボキサミド、N 6—メトキシ—4—（3—クロロ—4—（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、4—（3—クロロ—4—（メチルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミドおよびN 6—メトキシ—4—（3—クロロ—4—（（エチルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミドから選ばれるいずれか1の化合物である、＜1＞または＜2＞に記載の化合物もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物；

＜27＞ ＜1＞～＜6＞のいずれかに記載の化合物、もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする医薬；

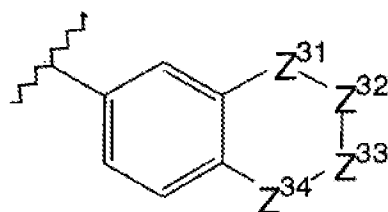
＜28＞ ＜1＞～＜6＞のいずれかに記載の化合物、もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする血管新生阻害活性に基づく医薬；

＜29＞ 一般式



[式中、Aは、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する；Xは、酸素原子、硫黄原子、—SO—または—SO₂—を意味する；Yは、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキレン基を意味する；Eは、単結合または—NR²—を意味する；R¹およびR²はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよいC₂₋₇アシル基または置換基を有していてもよいC₂₋₇アルコキシカルボニル基を意味する；Zは、式—Z¹¹—Z¹²（式中、Z¹¹は単結合、酸素原子、硫黄原子、—CO—、—SO₂—または置換基を有していてもよいC₁₋₆アル

キレン基を意味し、 Z^{12} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または式



(式中、 Z^{31} 、 Z^{33} および Z^{34} は、それぞれ独立してメチレン基、 $-CO-$ 、 $-NH-$ または $-O-$ 、を意味する。 Z^{32} は単結合、メチレン基、 $-CO-$ 、 $-NH-$ または $-O-$ を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基を意味する。ただし、Aは、(1)シアノ基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基および(4)式 $-V^{X1}-V^{X2}-V^{X22}-V^{X3}$ (式中、 V^{X1} 、 V^{X2} および V^{X22} はそれぞれ独立して、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、式 $-NR^{X1}-$ 、式 $-CONR^{X1}-$ 、式 $-NR^{X1}CO-$ 、式 $-SO_2NR^{X1}-$ 、式 $-NR^{X1}SO_2-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-C(O)O-$ 、式 $-NR^{X1}C(O)O-$ 、式 $-NR^{X1}C(O)NR^{X2}-$ 、式 $-O-C(O)NR^{X1}-$ 、 $-O-C(O)O-$ 、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する； V^{X3} 、 R^{X1} および R^{X2} は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族

複素環式基または置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基を意味する。)からなる群から選ばれる1ないし6個の基で置換されていてもよい。]

で表される化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物と、薬理学的に許容されうる担体とを含む医薬組成物；

<30> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする、血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤；

<31> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする血管新生阻害剤；

<32> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする抗腫瘍剤；

<33> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする血管腫治療剤；

<34> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする癌転移抑制剤；

<35> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする網膜血管新生症治療剤または糖尿病性網膜症治療剤；

<36> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする炎症性疾患治療剤；

<37> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする、変形性関節炎、リウマチ性関節炎、乾せん、または遅延性過敏反応からなる炎症性疾患治療剤；

<38> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とするアテローム性動脈硬化症治療剤；

<39> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする、膵臓癌治療剤、胃癌治療剤、大腸癌治療剤、乳癌治療剤、前立腺癌治療剤、肺癌治療剤、腎癌治療剤、脳腫瘍治療剤、血液癌治療剤または卵巣癌治療剤；

<40> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする、血管新生阻害作用に基づく抗腫瘍剤；

<41> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与して、血管新生阻害作用が有効な疾患を予防・治療する方法；

<42> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を、血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造に用いること；

などに関する。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の内容について詳細に説明する。

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる全ての、幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体などの総ての異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではない。また、本発明化合物が生体内で酸化、還元、加水分解、抱合などの代謝を受けてなお所望の活性を示す化合物をも包含し、さらに本発明は生体内で酸化、還元、加水分解などの代謝を受けて本発明化合物を生成する化合物をも包含する。さらに、水をはじめとする溶媒和物も本発明に含まれる。

以下に、本明細書において用いる語句の定義をする。

本明細書中において「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子を意味し、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が好ましい。

本明細書中において「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基を示し、具体的には例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、sec-ペンチル基、t-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-

ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、i-ヘキシル基、1-メチルベンチル基、2-メチルベンチル基、3-メチルベンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基などが挙げられ、好ましくは、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ベンチル基、i-ベンチル基、sec-ベンチル基、t-ベンチル基、ネオベンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、i-ヘキシル基であり、より好ましくは、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ベンチル基、i-ベンチル基、sec-ベンチル基、t-ベンチル基、ネオベンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、さらに好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基であり、もっとも好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基である。

本明細書中において「C₁₋₆アルキレン基」とは前記「C₁₋₆アルキル基」からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、メチレン基、エチレン基、メチルエチレン基、プロピレン基、エチルエチレン基、1, 1-ジメチルエチレン基、1, 2-ジメチルエチレン基、トリメチレン基、1-メチルトリメチレン基、1-エチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、1, 1-ジメチルトリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などが挙げられる。

本明細書中において「C₂₋₆アルケニル基」とは、炭素数2~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基を意味し、炭素数2以上の前記「C₁₋₆アルキル基」中に二重結合を有する置換基を意味する。具体的には例えばエテニル基、1-ブ

ロベン-1-イル基、2-プロベン-1-イル基、3-プロベン-1-イル基、
1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、
1-ブテン-4-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基、
1-メチル-1-プロベン-1-イル基、2-メチル-1-プロベン-1-イル
基、1-メチル-2-プロベン-1-イル基、2-メチル-2-プロベン-1-
イル基、1-メチル-1-ブテン-1-イル基、2-メチル-1-ブテン-1-
イル基、3-メチル-1-ブテン-1-イル基、1-メチル-2-ブテン-1-
イル基、2-メチル-2-ブテン-1-イル基、3-メチル-2-ブテン-1-
イル基、1-メチル-3-ブテン-1-イル基、2-メチル-3-ブテン-1-
イル基、3-メチル-3-ブテン-1-イル基、1-エチル-1-ブテン-1-
イル基、2-エチル-1-ブテン-1-イル基、3-エチル-1-ブテン-1-
イル基、1-エチル-2-ブテン-1-イル基、2-エチル-2-ブテン-1-
イル基、3-エチル-2-ブテン-1-イル基、1-エチル-3-ブテン-1-
イル基、2-エチル-3-ブテン-1-イル基、3-エチル-3-ブテン-1-
イル基、1, 1-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、1, 2-ジメチル-1-
ブテン-1-イル基、1, 3-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、2, 2-ジ
メチル-1-ブテン-1-イル基、3, 3-ジメチル-1-ブテン-1-イル基
、1, 1-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1, 2-ジメチル-2-ブテン
-1-イル基、1, 3-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、2, 2-ジメチル
-2-ブテン-1-イル基、3, 3-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1,
1-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、1, 2-ジメチル-3-ブテン-1-
イル基、1, 3-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、2, 2-ジメチル-3-
ブテン-1-イル基、3, 3-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、1-ペンテ
ン-1-イル基、2-ペンテン-1-イル基、3-ペンテン-1-イル基、4-
ペンテン-1-イル基、1-ペンテン-2-イル基、2-ペンテン-2-イル基
、3-ペンテン-2-イル基、4-ペンテン-2-イル基、1-ペンテン-3-
イル基、2-ペンテン-3-イル基、1-ペンテン-1-イル基、2-ペンテン
-1-イル基、3-ペンテン-1-イル基、4-ペンテン-1-イル基、1-ペ
ンテン-2-イル基、2-ペンテン-2-イル基、3-ペンテン-2-イル基、

4-ペンテン-2-イル基、1-ペンテン-3-イル基、2-ペンテン-3-イル基、1-メチル-1-ペンテン-1-イル基、2-メチル-1-ペンテン-1-イル基、3-メチル-1-ペンテン-1-イル基、4-メチル-1-ペンテン-1-イル基、1-メチル-2-ペンテン-1-イル基、2-メチル-2-ペンテン-1-イル基、3-メチル-2-ペンテン-1-イル基、4-メチル-2-ペンテン-1-イル基、1-メチル-3-ペンテン-1-イル基、2-メチル-3-ペンテン-1-イル基、3-メチル-3-ペンテン-1-イル基、4-メチル-3-ペンテン-1-イル基、1-メチル-4-ペンテン-1-イル基、2-メチル-4-ペンテン-1-イル基、3-メチル-4-ペンテン-1-イル基、4-メチル-4-ペンテン-1-イル基、1-メチル-1-ペンテン-2-イル基、2-メチル-1-ペンテン-2-イル基、3-メチル-1-ペンテン-2-イル基、4-メチル-1-ペンテン-2-イル基、1-メチル-2-ペンテン-2-イル基、2-メチル-2-ペンテン-2-イル基、3-メチル-2-ペンテン-2-イル基、4-メチル-2-ペンテン-2-イル基、1-メチル-3-ペンテン-2-イル基、2-メチル-3-ペンテン-2-イル基、3-メチル-3-ペンテン-2-イル基、4-メチル-3-ペンテン-2-イル基、1-メチル-4-ペンテン-2-イル基、2-メチル-4-ペンテン-2-イル基、3-メチル-4-ペンテン-2-イル基、4-メチル-4-ペンテン-2-イル基、1-メチル-1-ペンテン-3-イル基、2-メチル-1-ペンテン-3-イル基、3-メチル-1-ペンテン-3-イル基、4-メチル-1-ペンテン-3-イル基、1-メチル-2-ペンテン-3-イル基、2-メチル-2-ペンテン-3-イル基、3-メチル-2-ペンテン-3-イル基、4-メチル-2-ペンテン-3-イル基、1-ヘキセン-1-イル基、1-ヘキセン-2-イル基、1-ヘキセン-3-イル基、1-ヘキセン-4-イル基、1-ヘキセン-5-イル基、1-ヘキセン-6-イル基、2-ヘキセン-1-イル基、2-ヘキセン-2-イル基、2-ヘキセン-3-イル基、2-ヘキセン-4-イル基、2-ヘキセン-5-イル基、2-ヘキセン-6-イル基、3-ヘキセン-1-イル基、3-ヘキセン-2-イル基、3-ヘキセン-3-イル基などが挙げられ、好ましくはエチニル基、1-プロペン-1-イル基、2-プロペン-1-イル基、3-プロペン

-1-イル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、1-ブテン-4-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基、1-メチル-1-プロペン-1-イル基、2-メチル-1-プロペン-1-イル基、1-メチル-2-プロペン-1-イル基、2-メチル-2-プロペン-1-イル基、1-メチル-1-ブテン-1-イル基、2-メチル-1-ブテン-1-イル基、3-メチル-1-ブテン-1-イル基、1-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-メチル-2-ブテン-1-イル基、3-メチル-2-ブテン-1-イル基、1-メチル-3-ブテン-1-イル基、2-メチル-3-ブテン-1-イル基、3-メチル-3-ブテン-1-イル基、1-エチル-1-ブテン-1-イル基、2-エチル-1-ブテン-1-イル基、3-エチル-1-ブテン-1-イル基、1-エチル-2-ブテン-1-イル基、2-エチル-2-ブテン-1-イル基、3-エチル-2-ブテン-1-イル基、1-エチル-3-ブテン-1-イル基、2-エチル-3-ブテン-1-イル基、3-エチル-3-ブテン-1-イル基、1, 1-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、1, 2-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、1, 3-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、2, 2-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、3, 3-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、1, 1-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1, 2-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1, 3-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、2, 2-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、3, 3-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1, 1-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、1, 2-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、1, 3-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、2, 2-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、3, 3-ジメチル-3-ブテン-1-イル基であり、より好ましくはエテニル基、1-プロペン-1-イル基、2-プロペン-1-イル基、3-プロペン-1-イル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、1-ブテン-4-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基、1-メチル-1-プロペン-1-イル基、2-メチル-1-プロペン-1-イル基、1-メチル-2-プロペン-1-イル基、2-メチル-2-プロペン-1-イル基、1-メチル-1-ブテン-1-イル基、2-メチル-1-ブテン-1-イル基、3-メチル-1-ブテン

ー1-イル基、1-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-メチル-2-ブテン-1-イル基、3-メチル-2-ブテン-1-イル基、1-メチル-3-ブテン-1-イル基、2-メチル-3-ブテン-1-イル基、3-メチル-3-ブテン-1-イル基であり、もっとも好ましくはエチニル基、1-プロペン-1-イル基、2-プロペン-1-イル基、3-プロペン-1-イル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、1-ブテン-4-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基である。

本明細書中において「C₂₋₆アルキニル基」とは、炭素数2~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基を示し、炭素数2以上の前記「C₁₋₆アルキル基」中に三重結合を有する置換基を意味する。具体的には例えばエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、3-プロピン-1-イル基、1-ブチン-1-イル基、1-ブチン-2-イル基、1-ブチン-3-イル基、1-ブチン-4-イル基、2-ブチン-1-イル基、2-ブチン-2-イル基、1-メチル-1-プロピン-1-イル基、2-メチル-1-プロピン-1-イル基、1-メチル-2-プロピン-1-イル基、2-メチル-2-プロピン-1-イル基、1-メチル-1-ブチン-1-イル基、2-メチル-1-ブチン-1-イル基、3-メチル-1-ブチン-1-イル基、1-メチル-2-ブチン-1-イル基、2-メチル-2-ブチン-1-イル基、3-メチル-2-ブチン-1-イル基、1-メチル-3-ブチン-1-イル基、2-メチル-3-ブチン-1-イル基、3-メチル-3-ブチン-1-イル基、1-エチル-1-ブチン-1-イル基、2-エチル-1-ブチン-1-イル基、3-エチル-1-ブチン-1-イル基、1-エチル-2-ブチン-1-イル基、2-エチル-2-ブチン-1-イル基、3-エチル-2-ブチン-1-イル基、1-エチル-3-ブチン-1-イル基、2-エチル-3-ブチン-1-イル基、3-エチル-3-ブチン-1-イル基、1, 1-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1, 2-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1, 3-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、2, 2-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、3, 3-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1, 1-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1, 2-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1, 3-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、2, 2-ジメチル-

2-ブチン-1-イル基、3, 3-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1, 1-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、1, 2-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、1, 3-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、2, 2-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、3, 3-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、1-ペンチン-1-イル基、2-ペンチン-1-イル基、3-ペンチン-1-イル基、4-ペンチン-1-イル基、1-ペンチン-2-イル基、2-ペンチン-2-イル基、3-ペンチン-2-イル基、4-ペンチン-2-イル基、1-ペンチン-3-イル基、2-ペンチン-3-イル基、1-ペンチン-1-イル基、2-ペンチン-1-イル基、3-ペンチン-1-イル基、4-ペンチン-1-イル基、1-ペンチン-2-イル基、2-ペンチン-2-イル基、3-ペンチン-2-イル基、4-ペンチン-2-イル基、1-ペンチン-3-イル基、2-ペンチン-3-イル基、1-メチル-1-ペンチン-1-イル基、2-メチル-1-ペンチン-1-イル基、3-メチル-1-ペンチン-1-イル基、4-メチル-1-ペンチン-1-イル基、1-メチル-2-ペンチン-1-イル基、2-メチル-2-ペンチン-1-イル基、3-メチル-2-ペンチン-1-イル基、4-メチル-2-ペンチン-1-イル基、1-メチル-3-ペンチン-1-イル基、2-メチル-3-ペンチン-1-イル基、3-メチル-3-ペンチン-1-イル基、4-メチル-3-ペンチン-1-イル基、1-メチル-4-ペンチン-1-イル基、2-メチル-4-ペンチン-1-イル基、3-メチル-4-ペンチン-1-イル基、4-メチル-4-ペンチン-1-イル基、1-メチル-1-ペンチン-2-イル基、2-メチル-1-ペンチン-2-イル基、3-メチル-1-ペンチン-2-イル基、4-メチル-1-ペンチン-2-イル基、1-メチル-2-ペンチン-2-イル基、2-メチル-2-ペンチン-2-イル基、3-メチル-2-ペンチン-2-イル基、4-メチル-2-ペンチン-2-イル基、1-メチル-3-ペンチン-2-イル基、2-メチル-3-ペンチン-2-イル基、3-メチル-3-ペンチン-2-イル基、4-メチル-3-ペンチン-2-イル基、1-メチル-4-ペンチン-2-イル基、2-メチル-4-ペンチン-2-イル基、3-メチル-4-ペンチン-2-イル基、4-メチル-4-ペンチン-2-イル基、1-メチル-1-ペンチン-3-イル基、2-メチル-1-ペンチン-3-イル基、

3-メチル-1-ペンチン-3-イル基、4-メチル-1-ペンチン-3-イル基、1-メチル-2-ペンチン-3-イル基、2-メチル-2-ペンチン-3-イル基、3-メチル-2-ペンチン-3-イル基、4-メチル-2-ペンチン-3-イル基、1-ヘキシン-1-イル基、1-ヘキシン-2-イル基、1-ヘキシン-3-イル基、1-ヘキシン-4-イル基、1-ヘキシン-5-イル基、1-ヘキシン-6-イル基、2-ヘキシン-1-イル基、2-ヘキシン-2-イル基、2-ヘキシン-3-イル基、2-ヘキシン-4-イル基、2-ヘキシン-5-イル基、2-ヘキシン-6-イル基、3-ヘキシン-1-イル基、3-ヘキシン-2-イル基、3-ヘキシン-3-イル基などが挙げられ、好ましくはエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、3-プロピン-1-イル基、1-ブチン-1-イル基、1-ブチン-2-イル基、1-ブチン-3-イル基、1-ブチン-4-イル基、2-ブチン-1-イル基、2-ブチン-2-イル基、1-メチル-1-プロピン-1-イル基、2-メチル-1-プロピン-1-イル基、1-メチル-2-プロピン-1-イル基、2-メチル-2-プロピン-1-イル基、1-メチル-1-ブチン-1-イル基、2-メチル-1-ブチン-1-イル基、3-メチル-1-ブチン-1-イル基、1-メチル-2-ブチン-1-イル基、2-メチル-2-ブチン-1-イル基、3-メチル-2-ブチン-1-イル基、1-メチル-3-ブチン-1-イル基、2-メチル-3-ブチン-1-イル基、3-メチル-3-ブチン-1-イル基、1-エチル-1-ブチン-1-イル基、2-エチル-1-ブチン-1-イル基、3-エチル-1-ブチン-1-イル基、1-エチル-2-ブチン-1-イル基、2-エチル-2-ブチン-1-イル基、3-エチル-2-ブチン-1-イル基、1-エチル-3-ブチン-1-イル基、2-エチル-3-ブチン-1-イル基、3-エチル-3-ブチン-1-イル基、1, 1-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1, 2-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1, 3-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、2, 2-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、3, 3-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1, 1-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1, 2-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1, 3-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、2, 2-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、3, 3-ジメチル-2-ブチン-1-

イル基、1，1-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、1，2-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、1，3-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、2，2-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、3，3-ジメチル-3-ブチン-1-イル基であり、より好ましくはエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、3-プロピン-1-イル基、1-ブチン-1-イル基、1-ブチン-2-イル基、1-ブチン-3-イル基、1-ブチン-4-イル基、2-ブチン-1-イル基、2-ブチン-2-イル基、1-メチル-1-プロピン-1-イル基、2-メチル-1-プロピン-1-イル基、1-メチル-2-プロピン-1-イル基、2-メチル-2-プロピン-1-イル基、1-メチル-1-ブチン-1-イル基、2-メチル-1-ブチン-1-イル基、3-メチル-1-ブチン-1-イル基、1-メチル-2-ブチン-1-イル基、2-メチル-2-ブチン-1-イル基、3-メチル-2-ブチン-1-イル基、1-メチル-3-ブチン-1-イル基、2-メチル-3-ブチン-1-イル基、3-メチル-3-ブチン-1-イル基であり、さらに好ましくはエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、3-プロピン-1-イル基、1-ブチン-1-イル基、1-ブチン-2-イル基、1-ブチン-3-イル基、1-ブチン-4-イル基、2-ブチン-1-イル基、2-ブチン-2-イル基であり、もっとも好ましくはエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、3-プロピン-1-イル基である。

本明細書中において「C₃₋₈のシクロアルキル基」とは、炭素数3～8の環状のアルキル基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。好ましくはシクロプロピル基である。

本明細書中において「C₃₋₈シクロアルケニル基」とは、炭素数3～8の環状のアルケニル基を示し、具体的には例えば、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基が挙げられる。

本明細書中において「C₃₋₈シクロアルキニル基」とは、炭素数3～8の環状のアルキニル基を示し、具体的には例えば、シクロヘキシニル基が挙げられる。

本明細書中において「C₃₋₈シクロアルキルオキシ基」とは、上記C₃₋₈シク

ロアルキル基において、その末端に酸素原子が結合したものが相当し、具体的には例えば、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基が挙げられる。

本明細書中において「C₃₋₈脂環式炭化水素基」とは、炭素数3～8の環状の炭化水素基であり、前記「C₃₋₈のシクロアルキル基」、「C₃₋₈シクロアルケニル基」、および「C₃₋₈シクロアルキニル基」で定義された置換基を意味する。好ましくはシクロプロピル基である。

本明細書中において「C₁₋₆アルコキシ基」とは、酸素原子に前記「C₁₋₆アルキル基」が結合した置換基を意味し、具体的には例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*i*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、*t*-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、*i*-ヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブトキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 2, 2-トリメチルプロポキシ基、1-エチル-1-メチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基などが挙げられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*i*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、*t*-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、*i*-ヘキシルオキシ基であり、より好ましくはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*i*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基

、*t*-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、さらに好ましくはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、もっとも好ましくはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基である。

本明細書中において「 C_{2-7} アシル基」とは、前記「 C_{1-6} アルキル基」、「 C_{2-6} アルケニル基」、「 C_{2-6} アルキニル基」、またはフェニル基の末端にカルボニル基が結合した置換基を意味し、具体的には例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、オクタノイル基、アクリロイル基、メタクリロイル基、クロトニル基、ベンゾイル基などの基が挙げられる。好ましくはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、オクタノイル基、アクリロイル基、メタクリロイル基、クロトニル基、ベンゾイル基であり、より好ましくはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、オクタノイル基、ベンゾイル基であり、さらに好ましくはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ベンゾイル基であり、もっとも好ましくはアセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基である。

本明細書中において「 C_{2-7} アルコキシカルボニル基」とは、前記「 C_{1-6} アルコキシ基」が結合するカルボニル基を意味し、具体的に例示すると、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、*i*-プロポキシカルボニル基、*sec*-プロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、*i*-ブトキシカルボニル基、1, 2-ジメチルプロポキシカルボニル基、2-エチルプロポキシカルボニル基などがあげられる。

本明細書中において「*n*-」とはノルマルタイプまたは1級置換基であることを意味し、「*sec*-」とは2級置換基であることを意味し、「*t*-」とは3級置換基であることを意味し、「*i*-」とはイソタイプの置換基であることを意

味する。

本明細書中において「C₁₋₆アルキレンジオキシ基」とは、前記「C₁₋₆アルキル基」からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基の末端にそれぞれ酸素原子を有する置換基を意味し、具体的には例えば、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基、ブチレンジオキシ基、ペンチレンジオキシ基、ヘキシレンジオキシ基などが挙げられる。

本明細書中において「C₆₋₁₄アリール基」とは、炭素数6ないし14の芳香族環式基をいい、具体的には例えば、ベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、ヘプタレン、ビフェニレン、インダセン、アセナフチレン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセンなどが挙げられ、好ましくはベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレンなどである。

本明細書中において「ヘテロ原子」とは、具体的には酸素原子、硫黄原子、窒素原子、リン、砒素、アンチモン、ケイ素、ゲルマニウム、スズ、鉛、ホウ素、水銀などが挙げられ、好ましくは酸素原子、硫黄原子、窒素原子である。

本明細書中において「5ないし14員芳香族複素環式基」とは、環式基の環を構成する原子の数が5ないし14であり、その環式基の環を構成する原子の種類が窒素原子、硫黄原子および酸素原子などのヘテロ原子を1以上含む芳香族である環式基を意味する。具体的には、例えば、ピロール環、ピリジン環、ピリドン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピラゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、インドール環、イソインドール環、インドリジン環、プリン環、インダゾール環、キノリン環、イソキノリン環、キノリジン環、フタラジン環、ナフチリジン環、キノキサリン環、キナゾリン環、シンノリン環、プテリジン環、イミダゾピリジン環、イミダゾトリアジン環、ピラジノピリダジン環、アクリジン環、フェナントリジン環、カルバゾール環、カルバゾリン環、ヘリミジン環、フェナントロリン環、フェナシン環、オキサジアゾール環、ベンズイミダゾール、ピロロピリジン環、ピロロピリミジン環、ピリドピリミジン環などの含窒素芳香族複素環；チオフェン環、ベンゾチオフェン環などの含硫黄芳香族複素環；フラン環、ピラン環、シクロペンタピラン環、ベンゾフラン環、イソベンゾフラン環などの含酸素芳香族複素環；チアゾール環、チアジソ

ール環、イソチアゾール環、ベンズオキサゾール環、ベンズチアゾール環、ベンズチアジアゾール環、フェノチアジン環、イソキサゾール環、フラザン環、フェノキサジン環、ピラゾロオキサゾール環、イミダゾチアゾール環、チエノフラン環、フロピロール環、ピリドオキサジン環、フロピリジン環、フロピリミジン環、チエノピリミジン環、オキサゾール環などの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる2個以上の異原子を含んでなる芳香族複素環があげられる。かかる「5ないし14員芳香族複素環式基」としては、好ましくはピリジン環、ピリドン環、ピリミジン環、イミダゾール環、インドール環、キノリン環、イソキノリン環、キノリジン環、フタラジン環、ナフチリジン環、キナゾリン環、シンノリン環、アクリジン環、フェナシン環、チオフエン環、ベンゾチオフエン環、フラン環、ピラン環、ベンゾフラン環、チアゾール環、ベンズチアゾール環、フェノチアジン環、ピロロピリミジン環、フロピリジン環、チエノピリミジン環などがあげられ、より好ましくはピリジン環、チオフエン環、ベンゾチオフエン環、チアゾール環、ベンゾチアゾール環、キノリン環、キナゾリン環、シンノリン環、ピロロピリミジン環、ピリミジン環、フロピリジン環、チエノピリミジン環などがあげられる。

本明細書中において「5ないし14員非芳香族複素環式基」とは、環式基の環を構成する原子の数が5ないし14であり、その環式基の環を構成する原子の種類が窒素原子、硫黄原子および酸素原子などのヘテロ原子を1以上含む芳香族でない環式基を意味する。具体的には、例えば、ピロリジニル基、ピロリニル基、ビペリジニル基、ビペラジニル基、N-メチルビペラジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、モルフォリニル基、テトラヒドロピラニル基、アゼチジニル基、オキセタニル基、オキサチオラニル基、ピリドン環、2-ピロリドン環、エチレンウレア環、1,3-ジオキサラン環、1,3-ジオキサン環、1,4-ジオキサン環、フタルイミド環、スクシンイミド環などの非芳香族複素環式基があげられる。かかる「5ないし14員非芳香族複素環式基」としては、好ましくはピロリジニル基、ビペリジニル基、モルフォリニル基などがあげられ、より好ましくはピロリジニル基、ビペリジニル基、モルフォリニル基、ピロール環などがあげられる。

本明細書中において「5ないし14員複素環式基」とは、環式基の環を構成する原子の数が5ないし14であり、その環式基の環を構成する原子の種類が窒素原子、硫黄原子および酸素原子などのヘテロ原子を1以上含む芳香族または非芳香族である環式基を意味し、前者が「5ないし14員芳香族複素環式基」であり、後者が「5ないし14員非芳香族複素環式基」である。したがって、「5ないし14員複素環式基」の具体例としては、前述の「5ないし14員芳香族複素環式基」の具体例並びに前述の「5ないし14員非芳香族複素環式基」の具体例をあげられる。

かかる「5ないし14員複素環式基」としては、好ましくはピロリジニル基、ピベリジニル基、モルフォリニル基、ピロール環、ピリジン環、ピリドン環、ピリミジン環、イミダゾール環、インドール環、キノリン環、イソキノリン環、キノリジン環、フタラジン環、ナフチリジン環、キナゾリン環、シンノリン環、アクリジン環、フェナシン環、チオフエン環、ベンゾチオフエン環、フラン環、ピラン環、ベンゾフラン環、チアゾール環、ベンズチアゾール環、フェノチアジン環、カルボスチリル環などがあげられ、より好ましくはピロリジニル基、ピベリジニル基、モルフォリニル基、ピロール環、ピリジン環、チオフエン環、ベンゾチオフエン環、チアゾール環、ベンズチアゾール環、キノリン環、キナゾリン環、シンノリン環、カルボスチリル環などがあげられ、さらに好ましくはチアゾール環、キノリン環、キナゾリン環、シンノリン環、カルボスチリル環である。

本明細書中において「6ないし14員芳香族複素環式基」とは、前記「5ないし14員芳香族複素環式基」で定義される置換基のうち、環式基の環を構成する原子の数が6ないし14である置換基を意味する。具体的には例えばピリジン環、ピリドン環、ピリミジン環、インドール環、キノリン環、イソキノリン環、キノリジン環、フタラジン環、ナフチリジン環、キナゾリン環、シンノリン環、アクリジン環、ベンゾチオフエン環、ベンゾフラン環、チアゾール環、ベンズチアゾール環、フェノチアジン環などがあげられる。

本明細書中において「6ないし14員複素環式基」とは、前記「5ないし14員複素環式基」で定義される置換基のうち、環式基の環を構成する原子の数が6ないし14である置換基を意味する。具体的には例えば、ピベリジニル基、ピベ

ラジニル基、N-メチルピペラジニル基、モルフォリニル基、テトラヒドロピラニル基、1,4-ジオキサン環、フタルイミド環などがあげられる。

本明細書中において「 C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基(=アラルキル基)」とは前記「 C_{1-6} アルキル基」において、置換可能な部分が上記「 C_{6-14} アリール基」で置換された基をいい、具体的には例えば、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、1-ナフチルエチル基、2-ナフチルエチル基、1-ナフチルプロピル基、2-ナフチルプロピル基などが挙げられる。好ましくはベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、1-ナフチルエチル基、2-ナフチルエチル基、1-ナフチルプロピル基、2-ナフチルプロピル基であり、より好ましくはベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基であり、さらに好ましくはベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基であり、もっとも好ましくはベンジル基、フェネチル基である。

本明細書中において「5ないし14員複素環式基 C_{1-6} アルキル基」とは、前記「 C_{1-6} アルキル基」において、置換可能な部分が上記「5ないし14員複素環式基」で置換された基をいい、具体的には例えば、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、2-キノリノメチル基などを意味する。

本明細書中において「脱離基」としては、通常、有機合成上脱離基として知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、具体的には例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基などのアルキルチオ基；例えばフェニルチオ基、トルイルチオ基、2-ピリジルチオ基などのアリールチオ基；例えばメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、プロパンスルホニルオキシ基などのアルキルスルホニルオキシ基；例えばベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基などのアリールス

ルホニルオキシ基；例えばアセトキシ基，トリフルオロアセトキシ基などのアルカノイルオキシ基；例えばメトキシ基，エトキシ基，プロポキシ基などのアルコキシ基；例えばメチルアミノ基，エチルアミノ基，プロピルアミノ基，ブチルアミノ基などアルキルアミノ基；例えばジメチルアミノ基，ジエチルアミノ基，ジプロピルアミノ基，メチルエチルアミノ基，エチルプロピルアミノ基，メチルプロピルアミノ基などのジアルキルアミノ基；ジフェノキシホスホリルオキシ基などの置換ホスホリルオキシ基などが挙げられ、好ましくは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基などである。

本明細書中において表される「置換基を有していてもよい」とは、「置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または複数個の置換基を有していてもよい」と同意義であり、置換基は具体的には例えば、(1) ハロゲン原子、(2) 水酸基、(3) チオール基、(4) ニトロ基、(5) ニトリル基、(6) オキソ基、(7) アジド基、(8) グアニジノ基、(9) ヒドラジノ基、(10) イソシアノ基、(11) シアネート基、(12) イソシアネート基、(13) チオシアネート基、(14) イソチオシアネート基、(15) ニトロソ基、(16) カルバミド基(ウレイド基)、(17) ホルミル基、(18) C_{1-6} イミドイル基、(19) それぞれハロゲン化または水酸化されていてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルケニル基、 C_{3-6} シクロアルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、 C_{2-6} アルキニルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{2-6} アルケニルチオ基、 C_{2-6} アルキニルチオ基、 C_{3-6} シクロアルキルチオ基、または C_{1-6} アルキレンジオキシ基、(20) C_{6-14} アリール基、(21) 5ないし14員複素環式基、(22) カルボキシル基、(23) トリフルオロメチル基、(24) C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基(25) 5ないし14員複素環 C_{1-6} アルキル基または(26) 式 $-V^{XX1}-V^{XX2}-V^{XX3}-V^{XX4}$ (式中、 V^{XX1} 、 V^{XX2} および V^{XX3} はそれぞれ独立して1) 単結合、2) 酸素原子、3) 硫黄原子、4) 式 $-CO-$ 、5) 式 $-SO-$ 、6) 式 $-SO_2-$ 、7) 式 $-NR^{XX1}-$ 、8) 式 $-CONR^{XX1}-$ 、9) 式 $-NR^{XX2}CO-$ 、10)

式-SO₂NR^{XX1}-, 11) 式-NR^{XX1}SO₂-, 12) 式-O-CO-, 13) 式-C(O)O-, 14) 式-NR^{XX1}C(O)O-, 15) 式-NR^{XX1}C(O)NR^{XX2}-, 16) 式-O-C(O)NR^{XX1}-, 17) 式-O-C(O)O-, 18) C₁₋₆アルキレン基、19) C₂₋₆アルケニル基、20) C₁₋₆アルキニル基、21) C₃₋₈脂環式炭化水素基、22) C₆₋₁₄アリール基、23) 5ないし14員複素環式基または24) 5ないし14員芳香族複素環式基を意味する；V^{XX4}、R^{XX1}およびR^{XX2}は、それぞれ独立して1) 水素原子、2) C₁₋₆アルキル基、3) C₂₋₆アルケニル基、4) C₁₋₆アルキニル基、5) C₃₋₈脂環式炭化水素基、6) C₆₋₁₄アリール基、7) 5ないし14員複素環式基、8) 5ないし14員芳香族複素環式基または9) C₁₋₆アルコキシ基を意味する。) で表される基などがあげられる

従って「置換基を有していてもよい」とは、具体的には例えば、水酸基；チオール基；ニトロ基；モルホリノ基；チオモルホリノ基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；ニトリル基；アジド基；ホルミル基；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基などのアルキル基；ビニル基、アリル基、プロベニル基などのアルケニル基；エチニル基、ブチニル基、プロバルギル基などのアルキニル基、低級アルキル基に対応するメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基；フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、フルオロエチル基などのハロゲノアルキル基；ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基などのヒドロキシアルキル基；グアニジノ基；ホルムイミドイル基；アセトイミドイル基；カルバモイル基；チオカルバモイル基；カルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基などのカルバモイルアルキル基；メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基などのアルキルカルバモイル基；カルバミド基；アセチル基などのアルカノイル基；アミノ基；メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基などのアルキルアミノ基；ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、ジエチルアミノ基などのジアルキルアミノ基；アミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基などのアミノアルキル基；カルボキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基などのアル

コキシカルボニル基；メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基、プロポキシカルボニルエチル基などのアルコキシカルボニルアルキル基；メチルオキシメチル基、メチルオキシエチル基、エチルオキシメチル基、エチルオキシエチル基などのアルキルオキシアルキル基；メチルチオメチル基、メチルチオエチル基、エチルチオメチル基、エチルチオエチル基などのアルキルチオアルキル基；アミノメチルアミノメチル基、アミノエチルアミノメチル基などのアミノアルキルアミノアルキル基；メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、イソプロピルカルボニルオキシ基などのアルキルカルボニルオキシ基；オキシメチル基、ベンジルオキシエチルオキシエチル基などのアリールアルコキシアルコキシアルキル基；ヒドロキシエチルオキシメチル基、ヒドロキシエチルオキシエチル基などのヒドロキシアルコキシアルキル基；ベンジルオキシメチル基、ベンジルオキシエチル基、ベンジルオキシプロピル基などのアリールアルコキシアルキル基；トリメチルアンモニオ基、メチルエチルメチルアンモニオ基、トリエチルアンモニオ基などの第四級アンモニオ基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などのシクロアルキル基；シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基などのシクロアルケニル基；フェニル基、ビリジニル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基などのアリール基；メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基などのアルキルチオ基；フェニルチオ基、ビリジニルチオ基、チエニルチオ基、フリルチオ基、ピロリルチオ基などのアリールチオ基；ベンジル基、トリチル基、ジメトキシトリチル基などのアリール低級アルキル基；スルホニル基、メシル基、p-トルエンスルホニル基などの置換スルホニル基；ベンゾイル基などのアリロイル基；フルオロフェニル基、ブロモフェニル基などのハロゲンアリール基；メチレンジオキシ基などのオキシアルコキシ基などの置換基で置換されていてもよいことを意味する。

本明細書において「C₁₋₆イミドイル基」とは、例えば、ホルムイミドイル、ヘキサニイミドイル、スクシンイミドイルなどがあげられる。

本明細書において、環Aが5ないし14員複素環式基を意味する場合、ビリジ

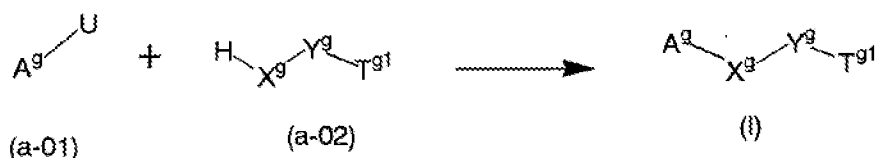
ン環、ピリミジン環、ピリドピリミジン環、イソキノリン環、フタラジン環、キノリン環、キナゾリン環、ピリミドピリミジン環、キノキサリン環、ピリドピリジン環、ピロロピリジン環、ピロロピリミジン環、インドール環、ピラゾロピリジン環、ピラゾロピリミジン環、チエノピリジン環、チエノピリミジン環、ベンゾチアゾール環、チアゾロピリジン環、チアゾロピリミジン環、ベンズイミダゾール環、イミダゾピリジン環、イミダゾピリミジン環、チアゾール環、イミダゾール環、ピラゾール環、ベンゾフラン環、フロピリジン環、フロピリミジン環、ベンゾオキサゾール環、オキサゾロピリジン環、オキサゾロピリミジン環、ピリドピリミジン-7-オン環、ピラジン環、ピリダジン環、ピリドン環、ピリミドン環、オキシインドール環、ピラゾロキナゾリン環、ピラゾロキノリン環、ピロロキナゾリン環、ピロロキノリン環、イソインドリン-1-オン環、イソアザインドリン-1-オン環、イソフラボン環、ベンゾピラン-4-オン環、ベンズイミダゾリン-2-オン環、1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール環、2,3-ジヒドロ-ピロロピリジン-2-オン環、2,3-ジヒドロ-ピロロキノリン-2-オン環、イミダゾール-2-オン環、ベンゼン環、ナフタレン環、オキサゾール環、イソキサゾール環、イサチアゾール環およびキナゾリン-4-オン環から選ばれる1の環が望ましい。好ましくはキノリン環、ピリジン環、ピロロピリミジン環、ピリミジン環、キナゾリン環、ピリドピリジン環、ピリドピリミジン環、ピラゾロピリミジン環、チアゾロピリジン環、フロピリジン環、チエノピリミジン環などがあげられる。より好ましくはキノリン環、ピリジン環、ピロロピリミジン環、チエノピリミジン環、ピリミジン環、フロピリジン環などがあげられるが、これらに限定されるものではない。

また、Yが5ないし14員複素環式基などのヘテロ原子を有する基を意味する場合、当該ヘテロ原子からXやT²¹などの置換基に結合する場合も当然本発明中に含まれる。

次に、本発明化合物の製造法について述べる。一般式(I)や(II)で示される本発明化合物の製造方法としては種々の方法が考えられ、通常の有機合成手段を用いて合成することができるが、代表的なものとしては、例えば以下に示す方法により製造することができる。

[代表的製造方法]

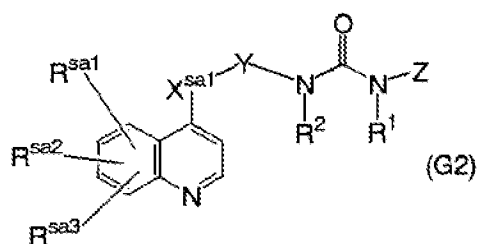
[製造方法 1]



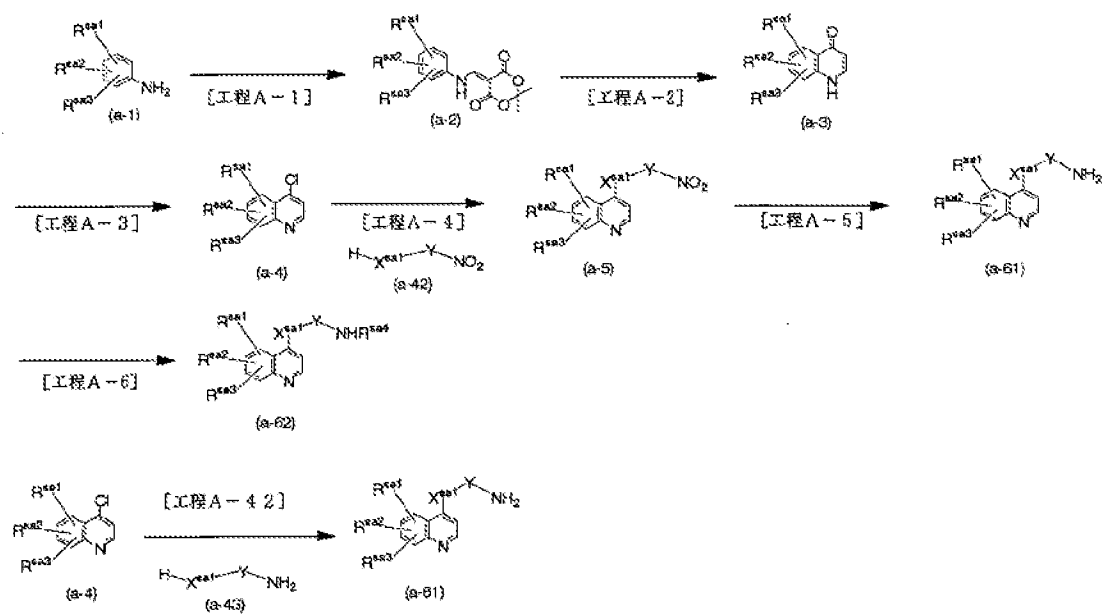
式中、Uは脱離基を意味する。その他各記号は前記定義と同意義を意味する。脱離基は、例えばハロゲン基、トリフルオロメタンスルフォニル基などを挙げることができる。反応に使用される溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、例えば、1-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、クロルベンゼンなどが挙げられる。塩基として有機塩基、無機塩基を加えてもよい。反応時間は10分から30時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度である。

以下、代表的製造方法における各式中、Z、R³⁰⁰、R³⁰¹、W、W¹¹、R¹、R²およびYは前記定義と同意義を意味する；X^{sa1}は酸素原子または硫黄原子を意味する；R^{sa4}は前記定義R²と同意義を意味する；R^{sa5}は置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基または置換基を有していてもよいC₁₋₆アリール基を意味する；化合物(a-6)は化合物(a-61)または化合物(a-62)を意味する；R^{sa70}は置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基を意味する；G₁は置換基を有していてもよい窒素原子または酸素原子を意味する；Uは脱離基を意味する；nおよびsはそれぞれ0から6の整数を意味する；R^{sa90}はニトロ基またはアミノ基を意味する；R^{sa92}はt-ブトキシカルボニル基、ベンジル基などのアミノ基の保護基を意味する；R^{sa1}、R^{sa2}、R^{sa3}、R^{sa50}、R^{sa60}、R^{sa71}およびR^{sa80}はそれぞれ独立して、前記(3)記載の環Aが有していてもよい置換基から選ばれる置換基と同意義を意味する。

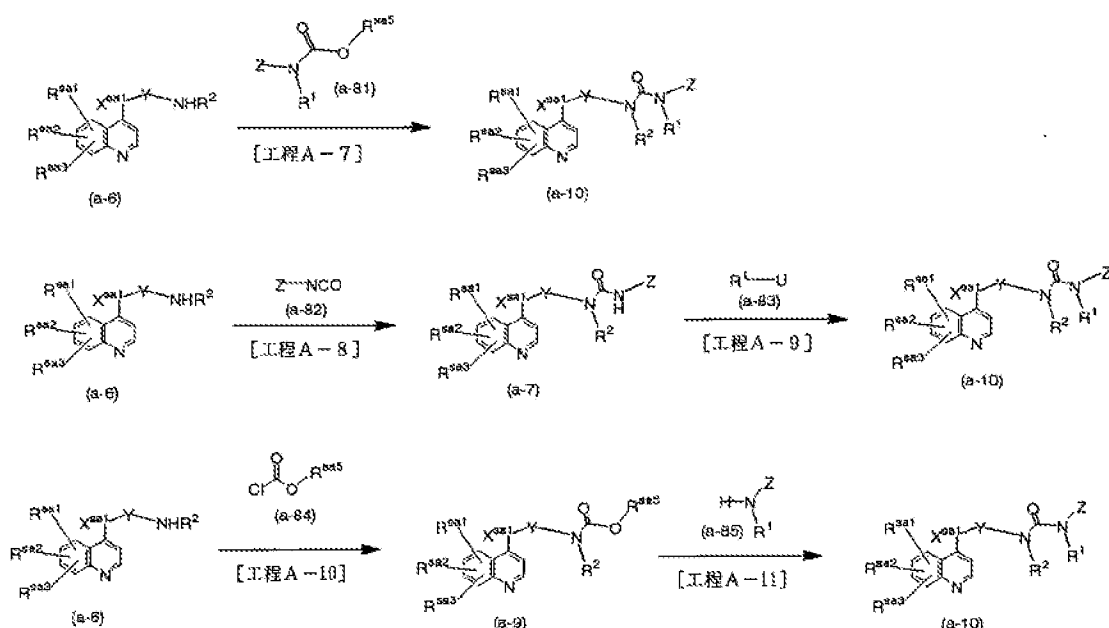
[製造方法 2-1]



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)で表される化合物 (G2) の代表的製造方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 A-1><工程 A-2>

アニリン誘導体 (a-1) からキノロン誘導体 (a-3) への環化反応の工程である。テトラヒドロロン (Tetrahedron) 53, 1743 (1997) などで報告されている常法を用いて合成することができる。

<工程 A-1>

具体的には例えば、所望の置換基を有するアニリン誘導体 (a-1) にトリメチルオリトホルメートまたはトリエチルオルトホルメートなどのオルトエステル誘導体とメルドラム酸をエタノールなどのアルコール中で反応させることにより化合物 (a-2) を得ることができる。反応温度は室温から加熱還流温度で行うことができ、反応時間は10分から30時間である。

<工程 A-2>

次いで、化合物 (a-2) をフェニルエーテル、ビフェニルなどの混合溶媒またはダウサーム (Dawtherm A) 中で加熱することにより化合物 (a-3) を得ることができる。反応温度は40℃から加熱還流温度で行うことができ、反応時間は10分から30時間である。

<工程 A-3>

クロル化の工程である。化合物 (a-3) にオキシ塩化リン、塩化チオニルな

どの塩素化剤を反応させることにより化合物 (a-4) を得ることができる。反応溶媒は、オキシ塩化リン、塩化チオニル、ベンゼン、トルエンなどを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度で行うことができ、反応時間は10分から30時間である。

<工程 A-4>

化合物 (a-4) と化合物 (a-42) を反応させてニトロ体化合物 (a-5) を得る工程である。反応溶媒としては1-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、クロルベンゼン、2,6-ルチジンなどを用いることができる。反応は塩基を加えてもよく、具体的には例えばジイソプロピルエチルアミン、2,6-ルチジンなどの有機塩基または炭酸カリウムなどの無機塩基などを用いることができる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度で行うことができる。

<工程 A-42>

化合物 (a-4) と化合物 (a-43) を反応させてアミノ体化合物 (a-61) を得る工程である。反応溶媒としては1-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシドなどを用いることができる。反応には水素化ナトリウムなどの塩基を用いることができる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度で行うことができる。

<工程 A-5>

ニトロ体化合物 (a-5) のアミノ体化合物 (a-61) への還元反応の工程である。一般的に利用されるニトロ基からアミノ基への還元反応に用いられている条件により行うことができる。具体的には例えば、鉄-塩化アンモニウム、鉄-塩酸、または鉄-酢酸などによる還元、水酸化パラジウム-水素による接触還元などがあげられる。反応溶媒はメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、接触還元は常圧または加圧下で行うことができる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度で行うことができる。

<工程 A-6>

アミノ体化合物 (a-61) のアルキル化の工程である。アミノ体化合物 (a

ー61)とアルデヒド誘導体あるいはケトン誘導体を反応させ、イミン形成後にシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤で還元することにより化合物(a-62)を得ることができる。

また、アミノ体化合物(a-61)に塩基存在下、酸クロリド誘導体あるいは酸無水物を反応させ、次いで水素化リチウムアルミニウムなどの還元剤で還元することにより化合物(a-62)を得ることもできる。

<工程A-7>

アミノ誘導体(a-61)または化合物(a-62)にカーバメート誘導体(a-81)を反応させウレア誘導体化合物(a-10)を得る工程である。反応溶媒はクロロホルム、トルエン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどを用いることができる。反応時間は10分から30時間であり、反応は氷冷下から加熱還流温度で行う。反応は水素化ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基化合物や炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基を加えて行うこともできる。

<工程A-8>

アミノ誘導体(a-61)または化合物(a-62)にイソシアナート誘導体(a-82)を反応させ化合物(a-7)を得る工程である。反応溶媒はクロロホルム、トルエン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどを用いることができる。反応時間は10分から30時間であり、反応は氷冷下から加熱還流温度で行うことができる。反応はトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基化合物や炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基を加えて行うこともできる。

<工程A-9>

化合物(a-7)と化合物(a-83)をピリジンなどの塩基存在下反応させウレア誘導体(a-10)を得る工程である。反応溶媒は、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用いることができ、反応時間は10分から30時間である。反応温度は0℃から加熱還流温度で行うことができる。

<工程A-10>

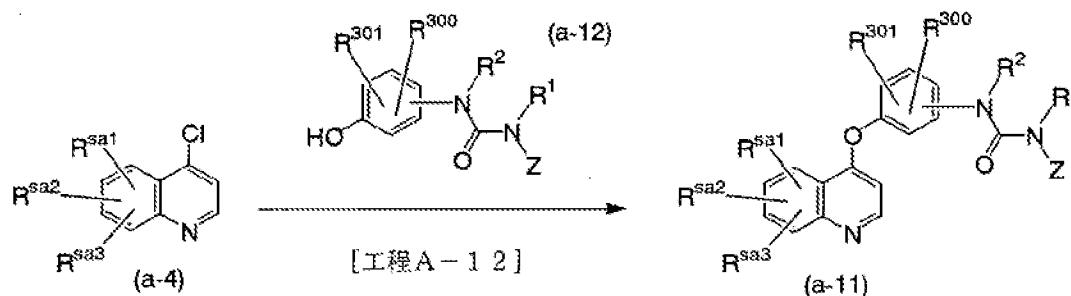
アミノ体化合物 (a-61) または化合物 (a-62) にフェニルクロロフォルメートなどのカーバメート化試薬 (a-84) を作用させカーバメート誘導体 (a-9) を得る工程である。反応はピリジンなどの塩基を用いることができる。反応溶媒はジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを使用でき、反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0℃から加熱還流温度である。

<工程A-11>

カーバメート誘導体 (a-9) にアミン誘導体 (a-85) を作用させることによりウレア誘導体化合物 (a-10) を得る工程である。反応はトリエチルアミンなどの塩基を用いることができる。反応溶媒はジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドなどを溶媒として使用でき、反応時間は10分から30時間であり、反応温度は室温から加熱還流温度である。

[製造方法2-2]

化合物 (a-10) の別途製造方法



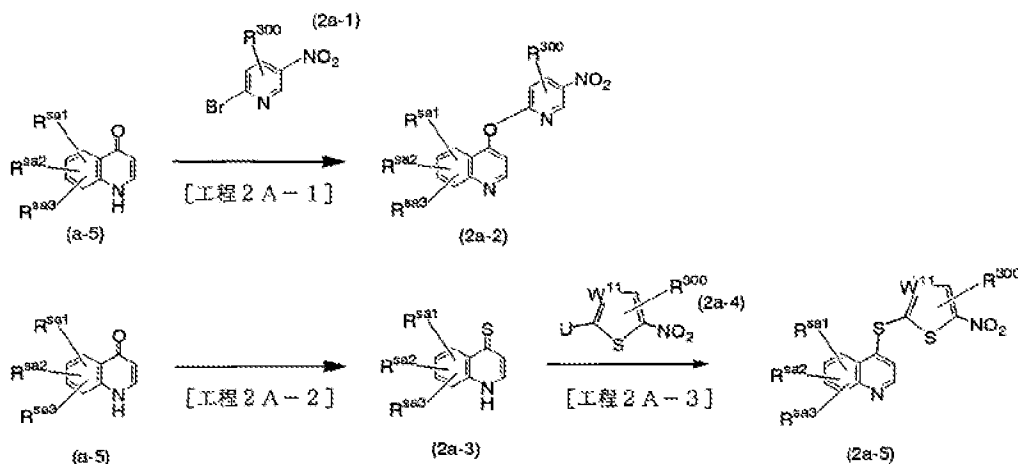
(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程A-12>

4-クロロキノリン誘導体 (a-4) にウレア構造を部分構造として有するフェノール誘導体 (a-12) を作用させ、直接一工程で目的の化合物 (a-11) を得る工程である。1-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、クロルベンゼンなどを反応溶媒として使用することができる。適宜塩基として有機塩基たとえばジイソプロピルエチルアミンなど、または無機塩基たとえば炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどを加えてもよい。反応時間は10分から30時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度である。

[製造方法 2-3]

化合物 (a-5)、化合物 (a-61) の別途製造方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 2A-1>

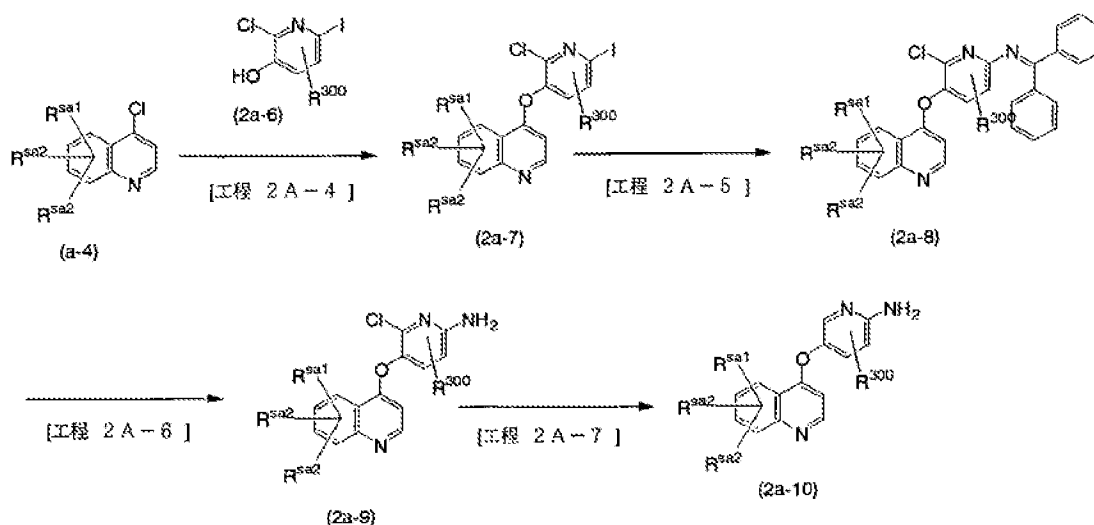
化合物 (a-5) にピリジン誘導体 (2a-1) を反応させ、化合物 (2a-2) を得る工程である。反応は炭酸カリウムなどの塩基を用いてもよい。反応溶媒はジメチルホルムアミドなどが用いることができ、反応時間は 10 分から 30 時間である。反応温度は室温から加熱還流温度で行うことができる。

<工程 2A-2>

キノロン体 (a-5) のチオキノロン体 (2a-3) への変換反応する工程である。反応試薬として、硫化ナトリウム、5 硫化リンなどの硫黄化試薬をキノロン体 (a-5) に作用させることによりチオキノロン体を得ることができる。反応溶媒として、ジグリムなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流温度である。反応時間は、10 分から 30 時間である。

<工程 2A-3>

チオキノロン体 (2a-3) に化合物 (2a-4) を反応させ化合物 (2a-5) を得る工程である。反応溶媒は、ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流温度である。反応時間は、10 分から 30 時間である。適宜、ピリジンなどの塩基を使用することができる。



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 2A-4>

化合物 (a-4) にヒドロキシベンゾイミダゾール誘導体 (2a-6) を反応させることにより化合物 (2a-7) を得る工程である。1-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、クロルベンゼンなどを反応溶媒として用いることができる。適宜塩基として有機塩基、例えばジイソプロピルエチルアミンなど、または無機塩基、例えば炭酸カリウムなどを加えてもよい。反応時間は10分から30時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度である。

<工程 2A-5>

化合物 (2a-7) とイミン誘導体とのパラジウムカップリング反応により化合物 (2a-8) を得る反応である。反応は、トルエンなどを溶媒として使用し、触媒としてパラジウム誘導体、例えばトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、フォスフィン誘導体、例えば、(2, 2'-ビス (ジフェニルフォスフィノ) -1, 1'-ビナフチル) を使用し、塩基として、例えば、t-ブトキシカリウムなどを使用することができる。反応温度は、約50℃から加熱還流温度である。反応時間は、約1時間から10時間である。

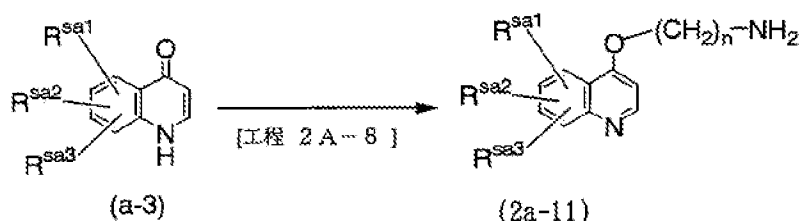
<工程 2A-6>

化合物 (2a-8) からアミノ誘導体化合物 (2a-9) を得る工程である。反応は、エタノール、水などを使用し、塩酸などの酸を作用させることによる。反応温度は、0℃から約100℃である。反応時間は、10分から約10時間で

ある。

<工程 2 A-7>

化合物 (2 a-9) を脱クロル化し化合物 (2 a-10) を得る工程である。パラジウムカーボン-水素による接触還元などが使用できる。反応溶媒はメタノール、エタノール、テトラヒドロフランなどが挙げられ、接触還元は常圧または加圧下で行うことができる。塩基として、トリエチルアミンなどを使用することができる。反応時間は 10 分から 30 時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度である。



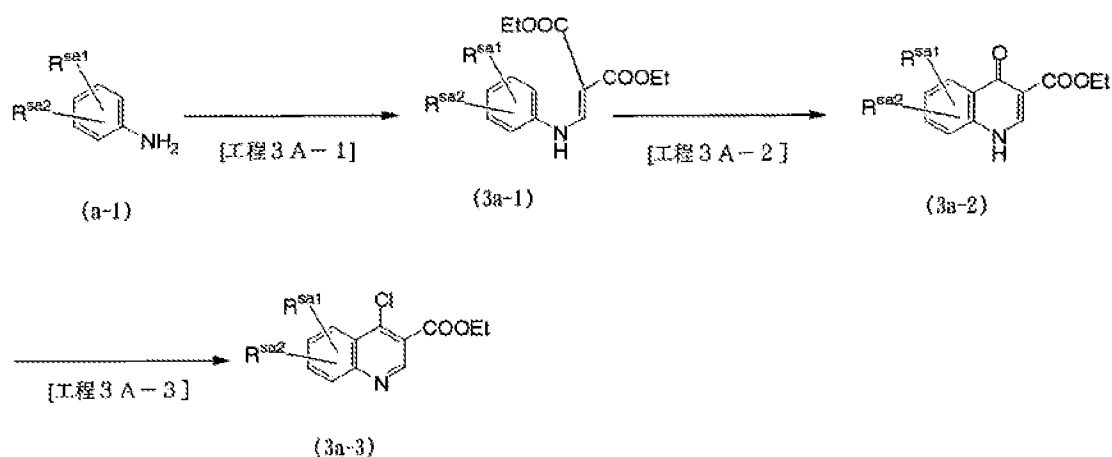
(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 2 A-8>

キノロン体化合物 (a-3) を 4-アミノアルコキシキノリン体 (2 a-11) に変換する反応である。化合物 (a-3) に N-アルキルフルイミド誘導体を作用させ、ヒドラジン水和物などにより脱保護することにより目的の化合物 (2 a-11) を得ることができる。溶媒は、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。塩基として、炭酸カリウムなどを使用することができる。

[製造方法 2-4]

化合物 (a-4) の別途製造方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 3 A-1>

エナミン (3 a-1) を得る工程である。アニリン誘導体化合物 (a-1) にジエチル エトキシメチレンマロネートを作用させることにより化合物 (3 a-1) を得ることができる。反応は、無溶媒で進行し、反応温度は 100℃程度が適しており、反応時間は 30 分から数時間である。

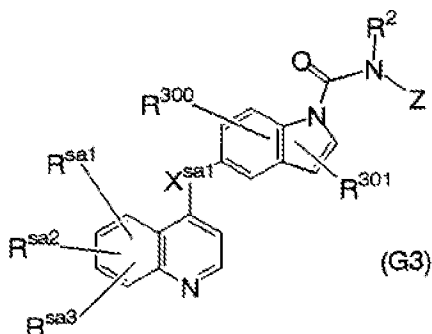
<工程 3 A-2>

環化反応の工程である。化合物 (3 a-1) をビフェニルエーテルービフェニルの混合溶媒中、約 200℃から 260℃程度加熱することにより、環化反応が進行し目的の化合物 (3 a-2) を得ることができ、反応時間は 30 分から 10 時間である。

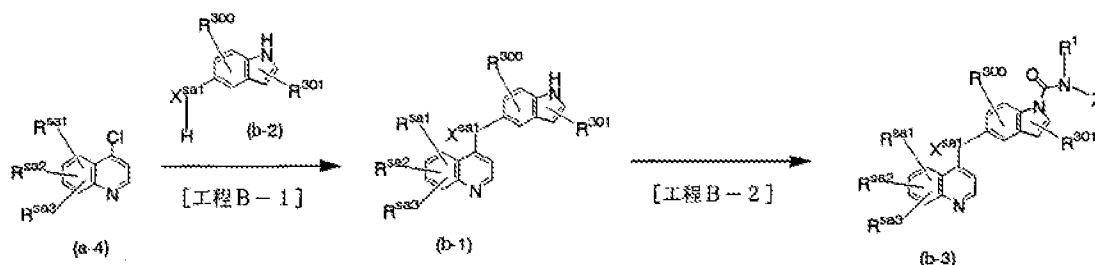
<工程 3 A-3>

クロル化の工程である。<工程 A-3>と同様の操作により化合物 (3 a-2) からクロル体化合物 (3 a-3) を得ることができる。

[製造方法 3]



(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)で表される化合物 (G 3) の代表的製造方法



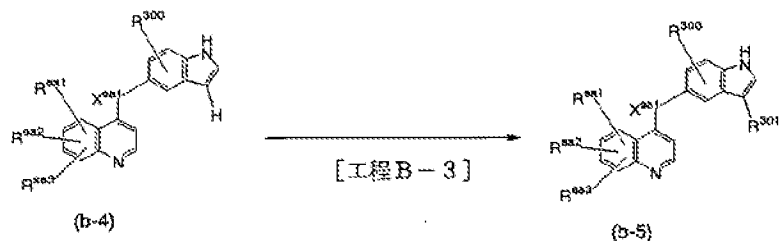
(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 B-1>

化合物 (a-4) をインドール誘導体 (b-2) と反応させ、化合物 (b-1) を得る工程である。反応は前記<工程 A-4>と同様な条件で行うことができる。

<工程 B-2>

化合物 (b-1) からウレア誘導体化合物 (b-3) を得る工程である。試薬としては前記イソシアナート誘導体 (a-82) や前記カーバメート誘導体 (a-81) を用いることができる。反応は前記<工程 A-7>、<工程 A-8>および<工程 A-9>と同様な条件で行うことができる。



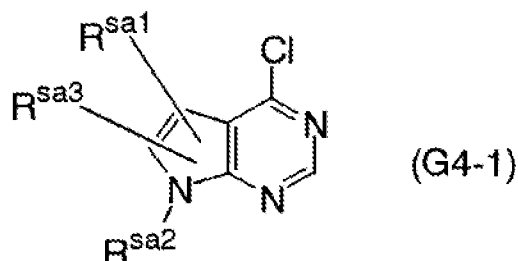
(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 B-3>

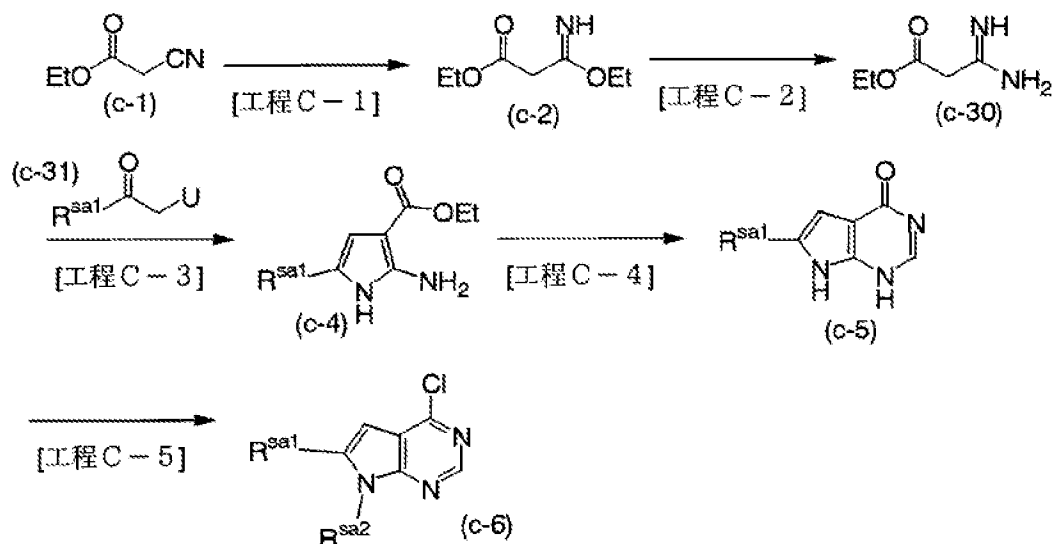
インドールの 3 位への置換基の導入の工程である。化合物 (b-4) を N-クロロスチンイミド、N-ブロモスクシンイミドなどのハロゲン化試薬または、オキシ塩化リンやチオニルクロリドとジメチルホルムアミドとの混合試薬を作用させることにより化合物 (b-5) を得ることができる。反応溶媒は、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミドなどを使

用することができ、反応温度は、0℃から加熱還流温度であり、反応時間は、10分から30時間である。

[製造方法4-1]



(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)で表される化合物(G4-1)の代表的製造方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

一般式(G4-1)は、WO97/02266, PCT/EP96/02728, Journal of Medicinal Chemistry, 1996, Vol. 39, No. 12, 2285-2292に記載された方法に従い合成することができる。

<工程 C-1>

イミデートを合成する反応である。シアノ酢酸エチルをジオキサンなどの溶媒中で塩酸を作用させることにより目的のイミデート体化合物(c-2)を得ることができる。反応温度は0℃付近から室温が望ましく、反応時間は数時間から数

日間である。

<工程 C-2>

アミジン合成する反応である。化合物 (c-2) をエタノール中アンモニアガスを作用させることにより目的のアミジン体化合物 (c-3) を得ることができる。反応温度は 0℃付近から室温であり、反応時間は数時間である。

<工程 C-3>

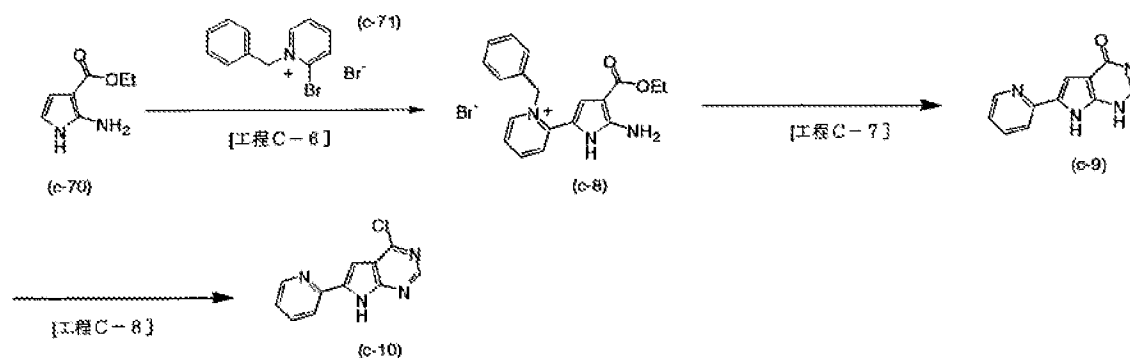
ピロール誘導体を合成する反応である。化合物 (c-3) をエタノール中、 α -ハロケトン誘導体 (c-31) と反応させることにより、目的のピロール誘導体化合物 (c-4) を得ることができる。反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は数時間から数日間である。

<工程 C-4>

ピロール環のピロロピリミジン環への閉環反応である。化合物 (c-4) にホルムアミド、蟻酸を作用させることにより目的の化合物 (c-5) を得ることができる。溶媒は、ジメチルホルムアミドなどを使用でき、反応温度は 100℃付近から加熱還流温度である。反応時間は数時間から数日である。

<工程 C-5>

クロル化の工程である。<工程 A-3>と同様の操作により、目的のクロル体化合物 (c-6) を得ることができる。



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 C-6>

ピロール誘導体化合物 (c-70) の 5 位に置換基を導入する反応である。化合物 (c-70) に 2,6-ルチジン存在化、化合物 (c-71) を窒素気流化、遮光条件で作用させることにより目的の化合物 (c-8) を得ることができる。

。反応溶媒は、ジクロロメタンなどを使用することができ、反応温度は0℃から室温であり、反応時間は1時間から30時間である。

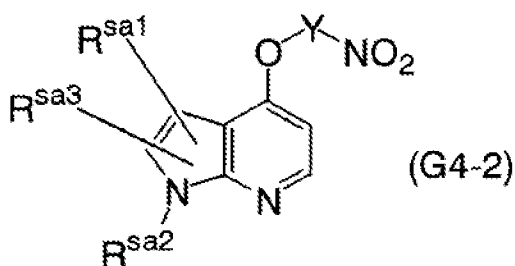
<工程 C-7>

(工程 C-4) と同様の操作により化合物 (c-9) を得ることができる。

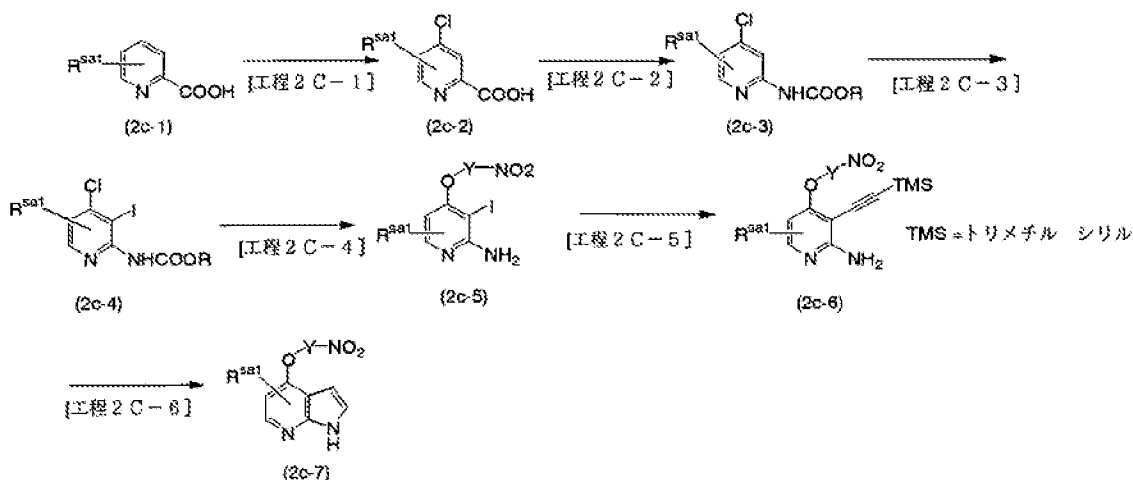
<工程 C-8>

(工程 A-3) と同様の操作により化合物 (c-10) を得ることができる。

[製造方法 4-2]



(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物 (G4-2) の代表的製造方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 2 C-1>

クロル化反応である。化合物 (2c-1) に塩化チオニルを作用させると目的の化合物 (2c-2) を得ることができる。反応溶媒は、塩化チオニルなどが使用でき、反応温度は加熱還流温度であり、反応時間は数時間から数日である。

<工程 2 C-2>

カルボン酸のカーバメート誘導体 (2 c-3) への転位反応である。カルボン酸誘導体化合物 (2 c-2) にジフェニルホシホリルアジド、トリエチルアミン存在化、tert-ブタノール、ベンジルアルコール、トリメチルシリルアルコールなどを作用させると目的のカーバメート誘導体化合物 (2 c-3) を得ることができる。反応溶媒は、tert-ブタノール、ベンジルアルコール、ジメチルホルムアミド、トルエンなどを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程 2 C-3>

ヨード化反応である。塩基によりピリジンの3位にアニオンを発生させ、ヨウ素を作用させることによりヨード体化合物を得て、さらに脱カーバメート反応を行うことにより目的の化合物 (2 c-4) を得ることができる。ヨード化の反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどが使用でき、反応温度は-78℃から室温であり、反応時間は10分から30時間である。塩基として、n-ブチルリチウムなどを使用することができる。N、N、N'、N'-テトラメチルエチレンジアミンなどの塩基も適宜添加することができる。脱カーバメート反応の反応溶媒は、水、アルコール類などが使用でき、酸として、臭化水素酸水溶液、塩酸水溶液などを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は1分から数時間である。

<工程 2 C-4>

<工程 A-4>と同様の操作により目的の化合物 (2 c-5) を得ることができる。

<工程 2 C-5>

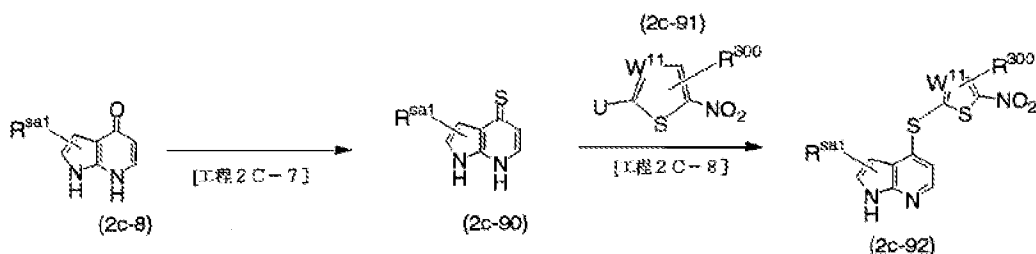
ヨード体 (2 c-5) とアセチレン誘導体とのカップリング反応である。ヨード体にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウムなど、ヨウ化第一銅など存在化、(トリメチル) アセチレンなどを作用させることにより目的の化合物 (2 c-6) を得ることができる。反応溶媒は、ジメチルホルムアミドなどが使用でき、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程 2 C-6>

環化反応である。化合物(2c-6)をヨウ化第一銅存在化、加熱することにより目的の環化体化合物(2c-7)を得ることができる。反応溶媒は、ジメチルホルムアミドなどを使用することができ、反応温度は80℃から加熱還流温度であり、反応時間は5分から10時間である。

[製造方法4-3]

製造方法4-2中の化合物(2c-7)の別途製造方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

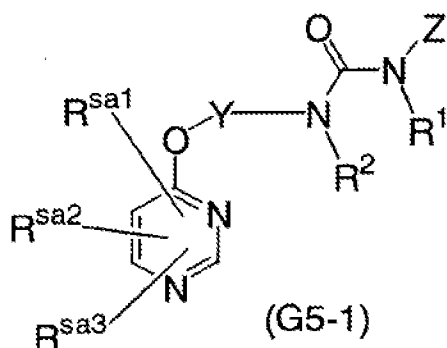
<工程 2C-7>

ケトン体(2c-8)のチオケトン体(2c-90)への変換反応である。<工程 2A-2>と同様の操作により合成することができる。

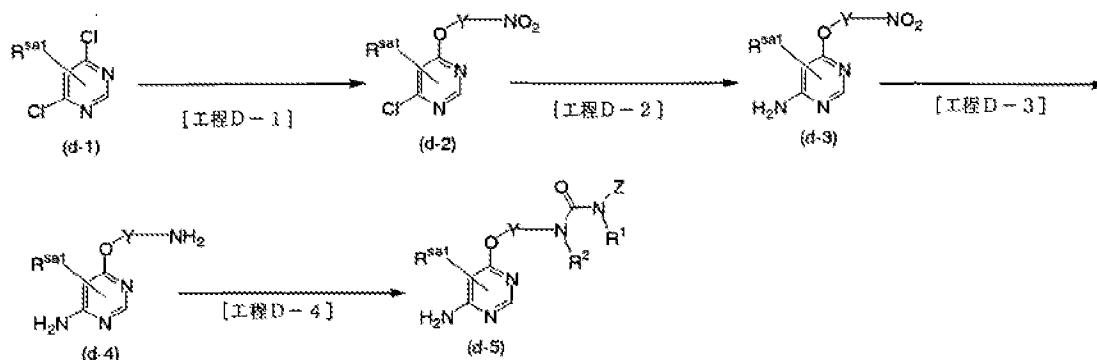
<工程 2C-8>

<工程 2A-3>と同様の操作により合成することができる。

[製造方法5-1]



(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)で表される化合物(G5-1)の代表的製造方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程D-1>

(工程A-4)と同様の操作により目的の化合物(d-2)を得ることができる。

<工程D-2>

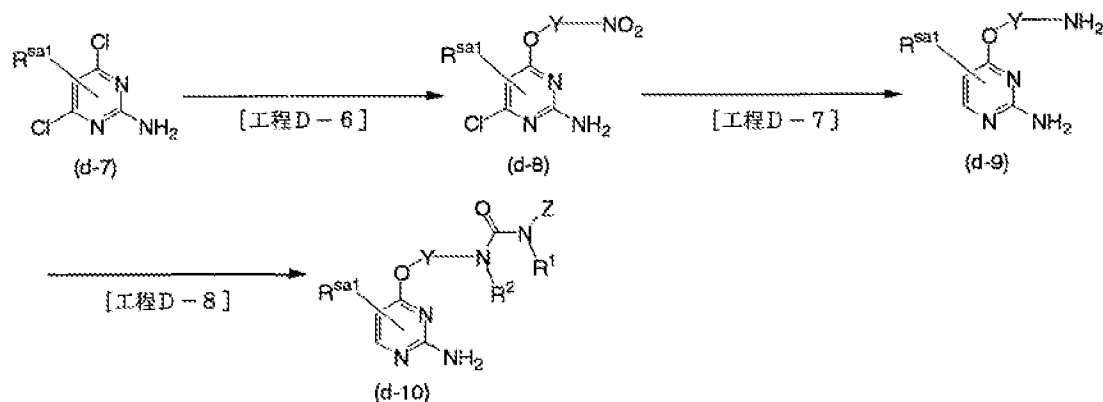
クロル基のアミノ化の工程である。2-クロロピリミジン誘導体(d-2)にアンモニアを作用させることにより目的のアミノ体化合物(d-3)を得ることができる。反応溶媒は、エタノール、テトラヒドロフランなどを使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程D-3>

ニトロ体化合物(d-3)のアミノ体化合物(d-4)への還元反応である。(工程A-5)と同様の操作により目的のアミノ体化合物(d-4)を得ることができる。

<工程D-4>

(工程A-7)と同様の操作により目的のウレア体化合物(d-5)を得ることができる。



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 D-6>

(工程 A-4) と同様の操作により目的の化合物 (d-8) を得ることができる。

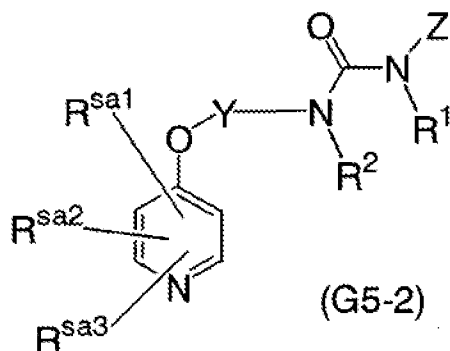
<工程 D-7>

脱クロル化およびニトロ基の還元反応の工程である。水酸化パラジウム-水素などの一般的な接触還元条件により目的の化合物 (d-9) を得ることができる。反応溶媒はメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、接触還元は常圧または加圧下で行うことができる。反応時間は 10 分から 30 時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度である。

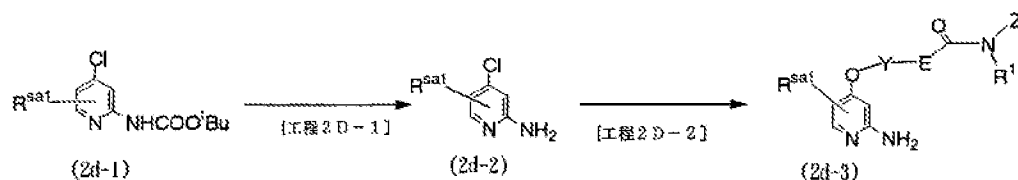
<工程 D-8>

(工程 A-7) と同様の操作により目的のウレア体化合物 (d-10) を得ることができる。

[製造方法 5-2]



(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物 (G5-2) の代表的製造方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

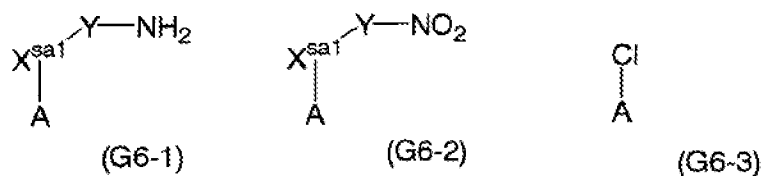
<工程 2 D-1>

脱カーバメート反応である。化合物 (2 d-1) に酸を作用させることにより目的のアミン誘導体化合物 (2 d-2) を得ることができる。溶媒として、水、ジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノールなどを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。酸として、塩酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸などを使用することができる。

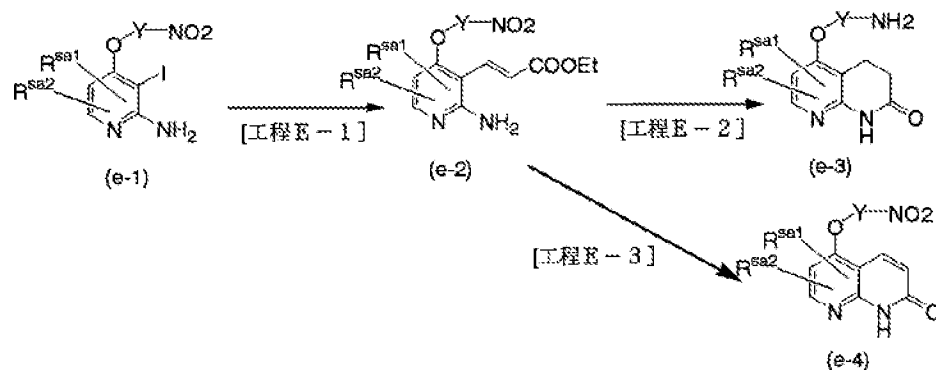
<工程 2 D-2>

化合物 (2 d-2) を用い、製造方法 5-1 中の [工程 D-6] ~ [工程 D-8] と同様に操作を行い、ウレア誘導体 (2 d-3) を得ることができる。

[製造方法 6]



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物 (G 6-1) (G 6-2) (G 6-3) の別途製造方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 E-1>

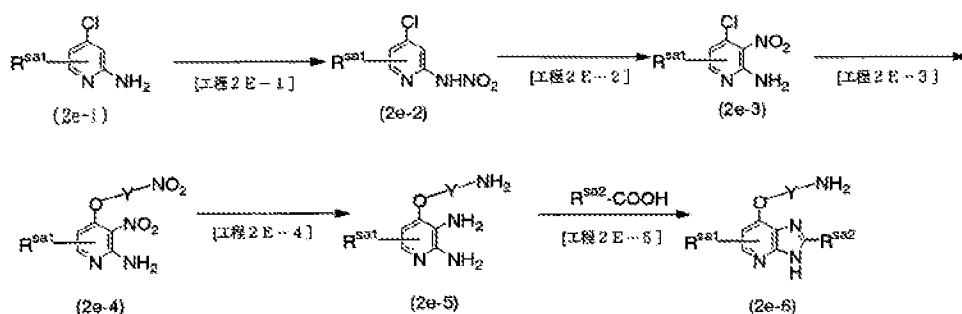
ヨード体とエチルアクリレートとのカップリング反応である。化合物 (e-1) に、触媒としてパラジウムアセテートなど、3級アミン、例えば、トリブチルアミンなどの存在化にエチルアクリレートを作用させると目的の化合物 (e-2) を得ることができる。反応溶媒は、ジメチルホルムアミドなどを使用することができ、反応温度は100℃から加熱還流温度であり、反応時間は5分から30時間である。

<工程 E-2>

二重結合の還元、次いで環化反応とニトロ基の還元反応である。化合物 (e-2) にパラジウム炭素-水素の条件で反応を行うと二重結合の還元、環化反応、ニトロ基の還元が進行する。反応溶媒は、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアルデヒドなどを使用することができ、接触還元は常圧または加圧下で行うことができる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度である。

<工程 E-3>

光照射による二重結合の異性化、次いで環化反応である。反応溶媒は、メタノールなどを使用することができ、2'-アセトナフトン存在化、光照射することにより目的の化合物 (e-4) が得られる。反応時間は10分から30時間である。



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 2 E-1>

ニトロ化の反応である。化合物 (2e-1) に硫酸、発煙硝酸を作用させることにより目的の化合物 (2e-2) を得ることができる。反応溶媒は、硫酸、発煙硝酸などを使用することができ、反応温度は0℃から室温である。反応時間は

10分から30時間である。

<工程 2 E-2>

ニトロ基の転位反応である。化合物 (2 e-2) に硫酸を作用させることにより目的の化合物 (2 e-3) を得ることができる。反応溶媒は、硫酸を使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程 2 E-3>

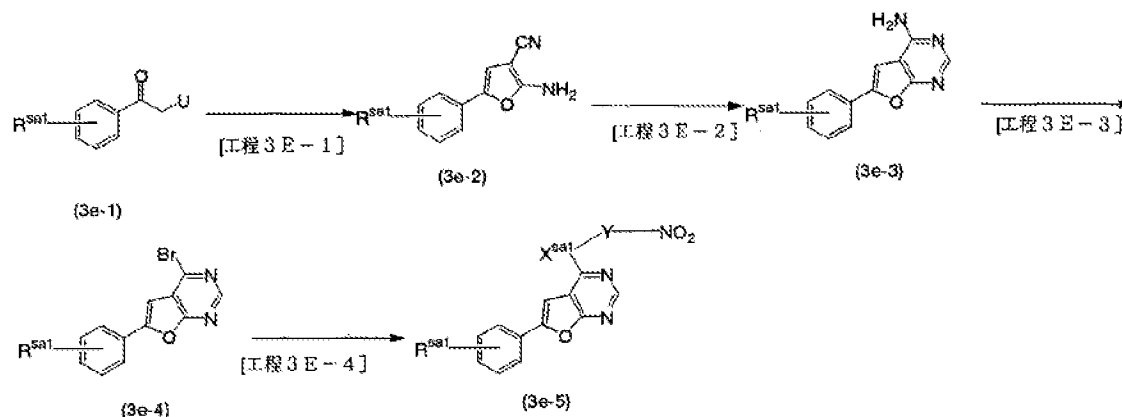
化合物 (2 e-3) をニトロ基を含有する所望の求核剤と1-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、クロルベンゼンなどを反応溶媒として用いて求核置換反応させることにより目的のニトロ体化合物 (2 e-4) が得られる。適宜塩基として有機塩基たとえばジイソプロピルエチルアミンなど、または無機塩基たとえば炭酸カリウムなどを加えてもよい。反応時間は10分から30時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度である。

<工程 2 E-4>

ニトロ基のアミノ基への還元反応である。<A-5>と同様の操作により目的の化合物 (2 e-5) を得ることができる。

<工程 2 E-5>

カルボン酸とジアミン体 (2 e-5) による縮合反応である。ジアミン体化合物 (2 e-5) にカルボン酸を作用させることにより目的の化合物 (2 e-6) を得ることができる。反応溶媒は、ポリリン酸などを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。脱水剤として、ポリリン酸、五酸化リンなどを用いることができる。



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 3 E-1>

ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー、35巻、1313 (1998)に記載の方法によって合成することができる。 α -ハロケトン誘導体(3e-1)にマロノニトリルを作用させることにより化合物(3e-2)を合成することができる。反応溶媒は、ジメチルホルムアミドなどを使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は30分から30時間である。塩基として、ジエチルアミンを使用することができる。

<工程 3 E-2>

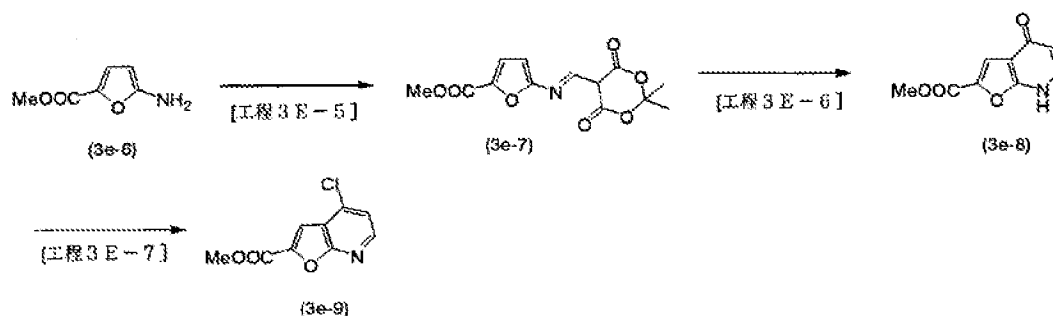
フロピリミジン環構築の工程である。化合物(3e-2)をホルムアミド中、無水酢酸を添加し、200℃程度に加熱することにより目的の化合物(3e-3)を得ることができる。反応時間は数時間程度である。

<工程 3 E-3>

ブロム化の反応である。化合物(3e-3)にジブロモメタンと亜硝酸イソアミルを作用させることにより目的のブロム体化合物(3e-4)を得ることができる。反応溶媒は、ジブロモメタンなどを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は30分から30時間である。

<工程 3 E-4>

(工程A-4)と同様の操作により化合物(3e-5)を得ることができる。



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

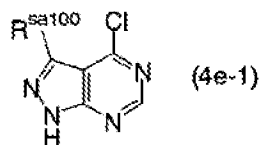
<工程 3 E-5>

(工程A-1)と同様の操作により化合物(3e-7)を得ることができる。

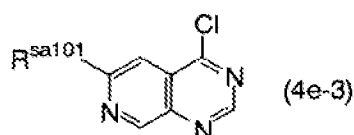
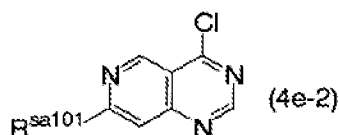
<工程 3 E-6>

(工程A-2)と同様の操作により化合物(3e-8)を得ることができる。
 <工程3E-7>

(工程A-3)と同様の操作により化合物(3e-9)を得ることができる。

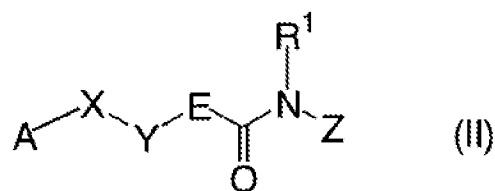


(式中、 R^{sa100} は置換基を有していてもよいフェニルアミノ基または置換基を有していてもよいベンジルアミノ基などの置換基を意味する。) ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、40, 3601 (1997) などに合成方法記載の化合物。



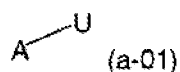
(式中、 R^{sa101} は、フッ素原子、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいC1-6アルコキシ基または置換基を有していてもよいC2-7アシルアミノ基などの置換基を意味する。) ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、39, 1823 (1996) などに合成方法記載の化合物。

[製造方法7]



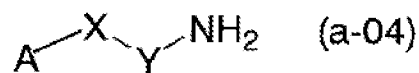
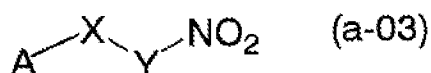
(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物(II)の代表的製造方法

(1) 式、



(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物 (a-01) は一般にこれまで知られている通常の有機反応などを利用して合成することができる。また、化合物 (a-01) として、前記製造方法 4-1、4-2、5-1、5-2、6 中に記載の化合物 (c-6)、(c-10)、(2c-4)、(d-1)、(d-2)、(d-7)、(3e-4)、(2e-4)、(3e-9)、(4e-1)、(4e-2) または (4e-3) などを用いることができる。化合物 (a-01) を用い、(製造方法 2-1) 中の (工程 A-4) ~ (工程 A-11) 記載の反応条件、(製造方法 2-2) 中記載の反応条件、(製造方法 2-3) 中記載の反応条件、および (製造方法 3) 中記載の反応条件を用いることにより、化合物 (I I) を製造することができる。

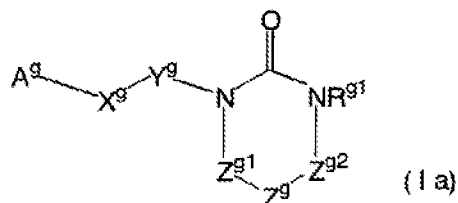
(2)



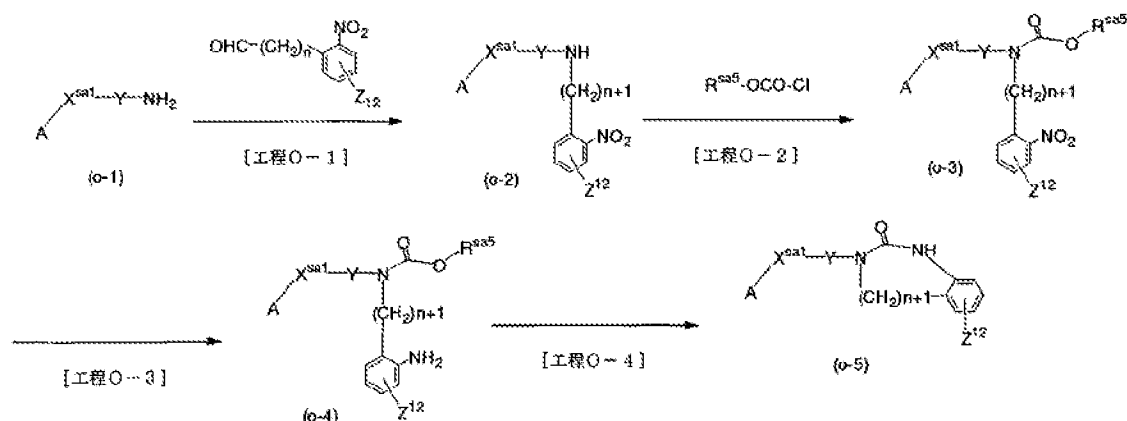
(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

化合物 (a-03) または (a-04) を、製造方法 2-1 中の [A-5] ~ [A-11] の条件を適宜組み合わせて用いて、ウレア誘導体 (I I) を得ることができる。化合物 (a-03) または (a-04) としては、具体的には例えば化合物 (2c-7)、(2c-92)、(e-4)、(3e-5)、(e-3)、(e-6) などを用いることができる。

[製造方法 8-1]



(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物の代表的合成法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程O-1>

還元的アミノ化の工程である。化合物(o-1)にアルデヒド誘導体を還元的に作用させることにより目的の化合物(o-2)を得ることができる。反応溶媒は、酢酸、テトラヒドロフラン、ジクロロエタン、ジクロロメタン、メタノールなどを使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は30分から30時間である。還元剤としては、ソジウムトリアセトキシボロヒドリド、ソジウムボロヒドリドなどを使用することができ。

<工程O-2>

カーバメート化の工程である。化合物(o-2)にクロロホーメート誘導体を作用させることにより目的の化合物(o-3)を得ることができる。反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなどを使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は30分から30時間である。塩基としては、ピリジン、トリエチルアミンなどを使用することができ。

<工程O-3>

ニトロ基のアミノ基への還元工程である。<A-5>と同様の操作により目的の化合物(o-4)を得ることができる。

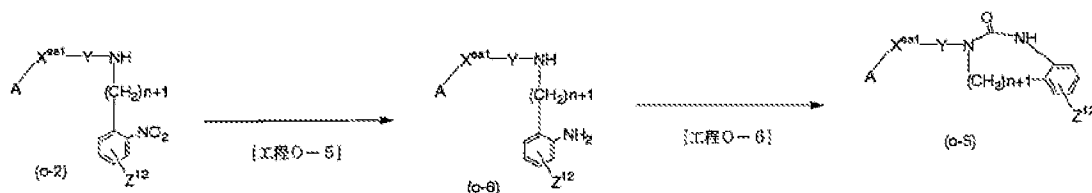
<工程O-4>

分子内環化反応の工程である。分子内に存在するアミノ基とカーバメート基が反応して目的の化合物(o-5)を得ることができる。反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルなど

を使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は30分から30時間である。塩基としては、水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどを使用することができる。

[製造方法8-2]

化合物(o-5)の別途製造方法



(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

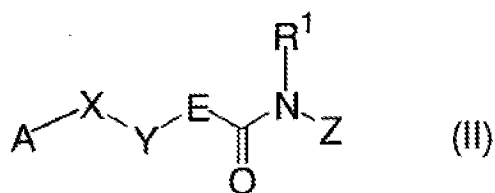
<工程0-5>

ニトロ基のアミノ基への還元工程である。<A-5>と同様の操作により目的のジアミン体化合物(o-6)を得ることができる。

<工程0-6>

分子内環化反応の工程である。分子内に存在する2つのアミノ基をホスゲン、トリホスゲン、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ヒドロクロリド、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ヒドロクロリド、1, 1-カルボニルジイミダゾールなどを縮合剤として用いることにより目的の化合物(o-5)を得ることができる。反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルなどを使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は30分から30時間である。塩基として適宜、水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどを添加することができる。

[製造方法9]

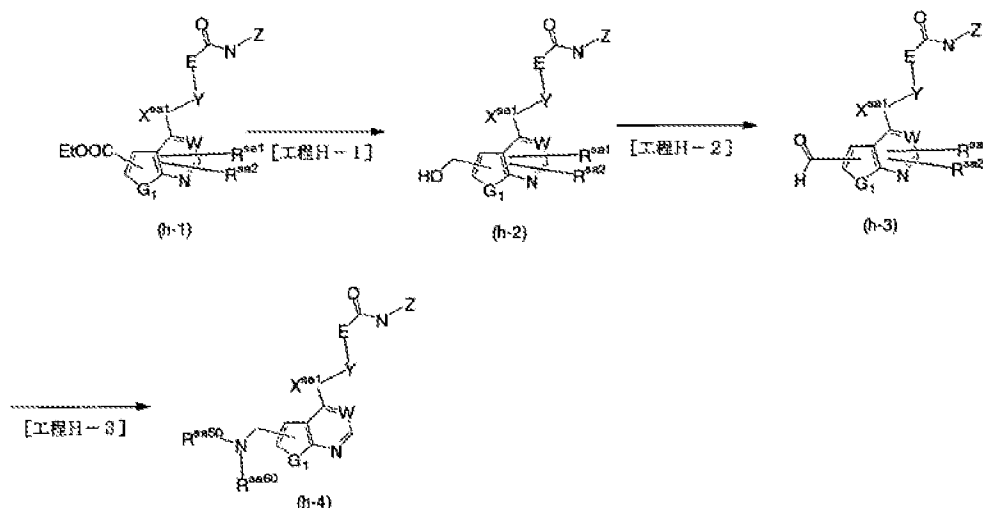


(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)で表される化合物 (I I) 中の環A上の置換基の変換反応

一般に用いられている酸化反応、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護基形成反応、脱保護反応、加水分解反応、脱水反応、転移反応、求核反応、求核置換反応および芳香環求電子置換反応など有機反応を適宜用いることにより行うことができる。

具体的には例えば以下のように、環A上の置換基変換を行うことができる。また、以下の反応を (1) 適宜組み合わせる行うことができ、(2) 最終物だけでなく中間体に用いることもでき、(3) 環Aに直接結合している置換基の変換だけでなく、環Aの置換基中にあり、直接結合していない部位の置換基変換にも用いることができる。

[製造方法10]



(式中、G₁は置換基を有していてもよい窒素原子または酸素原子を意味する。そのほか各記号は、前記定義と同意義を意味する。)

<工程H-1>

エステル体化合物 (h-1) のアルコール体化合物 (h-2) への還元反応で

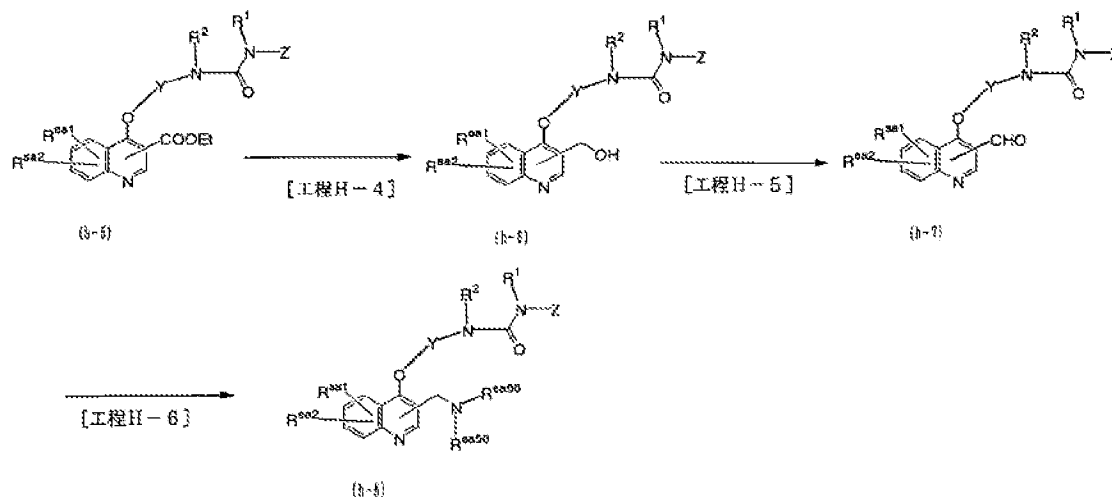
ある。還元剤としては、リチウムボロヒドリド、リチウムアルミニウムヒドリドなどを使用することができ、反応溶媒は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどを使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程H-2>

アルコール体化合物(h-2)のアルデヒド体化合物(h-3)への酸化反応である。酸化剤としては、二酸化マンガン、ビリジウムクロクロメート(PCC)、ビリジウムジクロメート(PDC)などを使用することができ、反応溶媒は、クロロホルム、ジクロロメタン、トルエンなどを使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は30分から30時間である。

<工程H-3>

還元的脱アミノ化反応である。アルデヒド誘導体化合物(h-3)にアミノ誘導体を反応させ、イミン形成後にシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどで還元することにより化合物(h-4)を得ることができる。反応溶媒として、メタノール、テトラヒドロフランなどが使用でき、反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0℃から加熱還流温度である。



(式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。)

<工程H-4>

エステル体化合物(h-5)のアルコール体化合物(h-6)への還元反応である。(工程H-1)と同様の操作により目的の化合物(h-6)を合成するこ

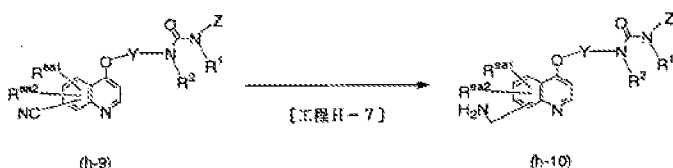
とができる。

<工程 H-5>

アルコール体化合物 (h-6) のアルデヒド体化合物 (h-7) への酸化反応である。(工程 H-2) と同様の操作により目的の化合物 (h-7) を合成することができる。

<工程 H-6>

還元的脱アミノ化反応である。(工程 H-3) と同様の操作により化合物 (h-7) から目的の化合物 (h-8) を得ることができる。

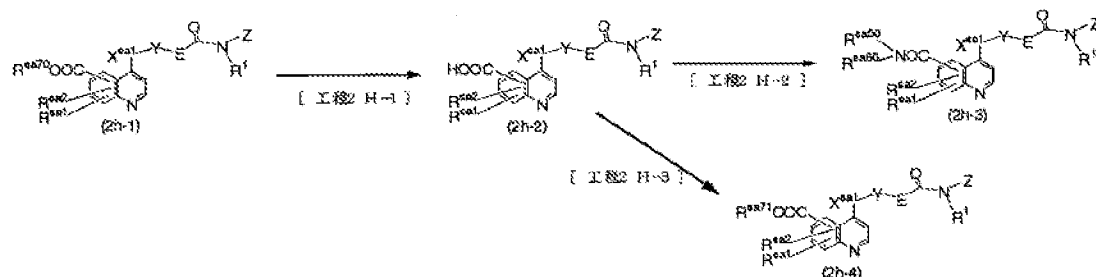


(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 H-7>

シアノ基のアミノメチル基への還元反応の工程である。通常の接触還元反応 (パラジウム-炭素、水酸化パラジウム-水素など) により化合物 (h-9) から目的の化合物 (h-10) を得ることができる。反応溶媒として、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノールなどが使用できる。反応時間は 10 分から 30 時間であり、反応温度は 0℃ から加熱還流温度である。酸として、トリフルオロ酢酸、塩酸など添加することができる。

[製造方法 10-2]



(式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。)

<工程 2H-1>

化合物 (2h-1) 中のエステルの加水分解反応を行い、化合物 (2h-2) を得る工程である。反応中、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カルシウム

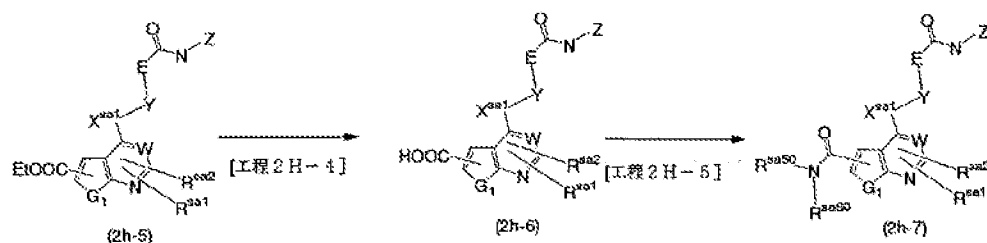
ム、炭酸ナトリウムなどの塩基を用いることができる。反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0℃から加熱還流温度である。溶媒は、水、テトラヒドロフランなどを用いることができる。

<工程2H-2>

カルボン酸とアミン誘導体との縮合反応によるアミド誘導体(2h-3)の合成である。化合物(2h-2)とアミン誘導体を縮合剤存在化反応させることにより化合物(2h-3)を得ることができる。縮合剤として、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ヒドロクロリド、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェートなどを用いることができる。反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0℃から加熱還流温度である。溶媒は、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用いることができる。

<工程2H-3>

カルボン酸とアルコールとの縮合反応によるエステル体(2h-4)の合成である。化合物(2h-2)とアルコール誘導体を縮合剤存在化反応させることにより化合物(2h-3)を得ることができる。縮合剤として、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ヒドロクロリドなどを用いることができる。反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0℃から加熱還流温度である。溶媒は、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用いることができる。



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

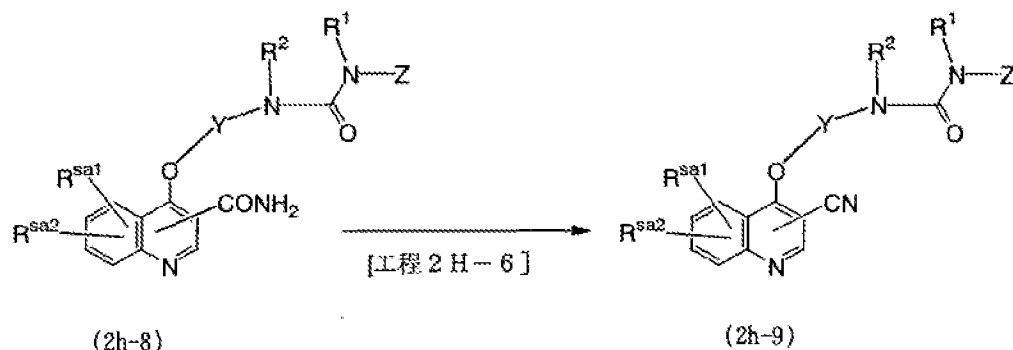
<工程2H-4>

化合物(2h-5)中のエステルの加水分解反応を行い、化合物(2h-6)

を得る工程である。(工程 2 H-1)と同様の操作により化合物(2 h-5)から化合物(2 h-6)を得ることができる。

<工程 2 H-5>

カルボン酸誘導体(2 h-6)とアミノ誘導体との縮合反応によりアミド誘導体(2 h-7)を合成する工程である。(工程 2 H-2)と同様の操作により化合物(2 h-6)から化合物(2 h-7)を得ることができる。

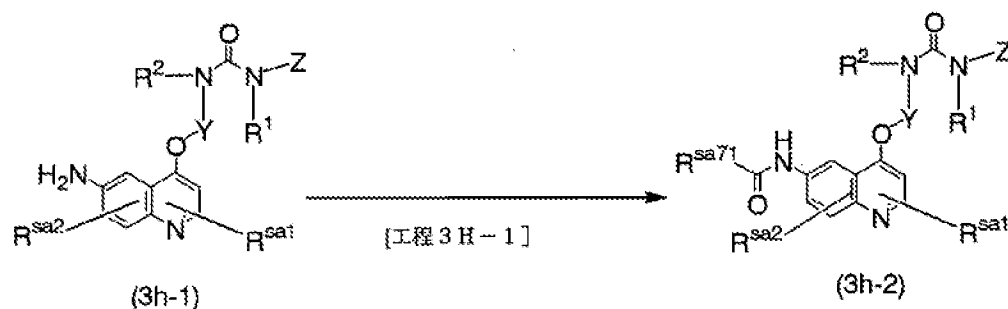


(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 2 H-6>

カルバモイル化合物(2 h-8)の脱水反応によるニトリル誘導体(2 h-9)を得る工程である。反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどを使用することができ、脱水試薬として、塩化チオニル、トリフルオロ酢酸無水物、ジシクロヘキシルカルボジイミドなどを使用することができる。塩基として、ピリジン、トリエチルアミンなどを使用することができる。反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は30分から30時間である。

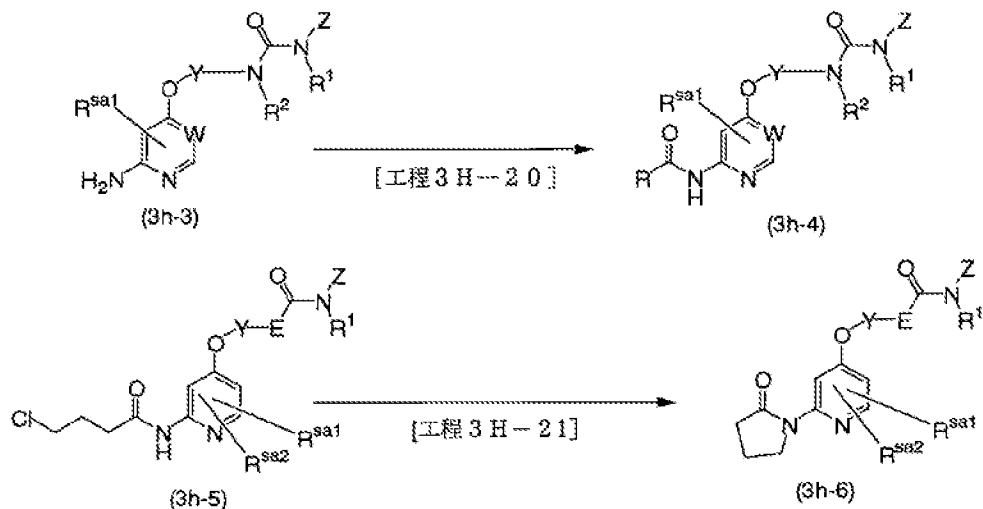
[製造方法 10-3]



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 3 H-1>

アミノ基のアシル化の工程である。化合物(3h-1)に酸クロリド、または酸無水物などを作用させることにより目的の化合物(3h-2)を得ることができる。反応溶媒は、テトラヒドロフランなどが使用でき、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。塩基としてトリエチルアミンなどを使用することができる。



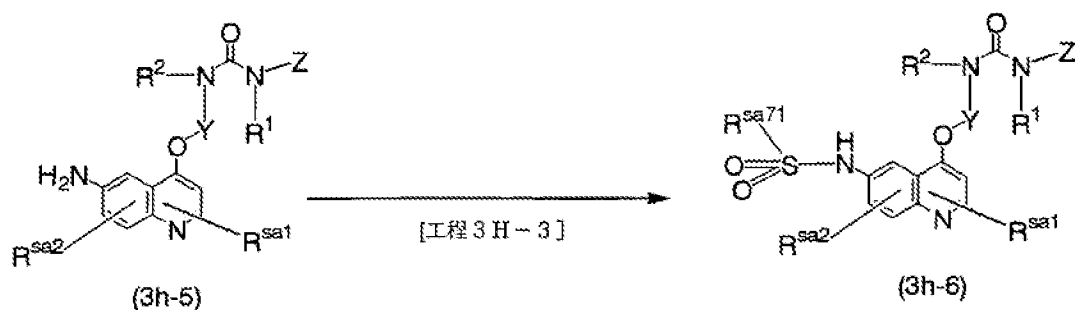
(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 3H-20>

アシル化の工程である。化合物(3h-3)に酸クロリド、酸無水物などを作用させることにより目的の化合物(3h-4)を得ることができる。反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ピリジンなどが使用でき、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。塩基としてトリエチルアミン、ピリジンなどを使用することができる。

<工程 3H-21>

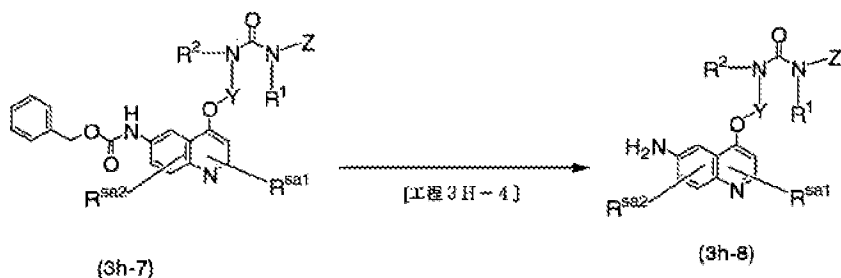
環化反応である。反応溶媒は、ジメチルホルムアミドなどが使用でき、反応温度は100℃から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。塩基として、炭酸カリウムなどを使用することができる。



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 3H-3>

スルホンアミド化の工程である。化合物(3h-5)にスルホニルクロリド誘導体を作用させることにより目的の化合物(3h-6)を得ることができる。反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどを使用することができる。反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。塩基として、トリエチルアミン、ピリジンなどを使用することができる。

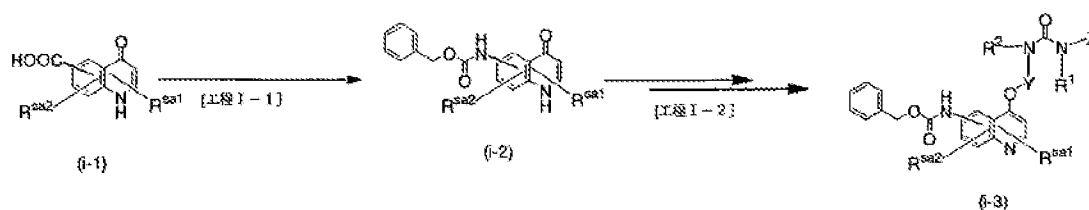


(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 3H-4>

脱ベンジルオキシカルボニル化の工程である。通常の接触還元反応(パラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素と水素など)により、化合物(3h-7)から化合物(3h-8)を得ることができる。溶媒として、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノールなどが使用できる。反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0℃から加熱還流温度である。酸として、トリフルオロ酢酸、塩酸など添加することができる。

[製造方法 11]



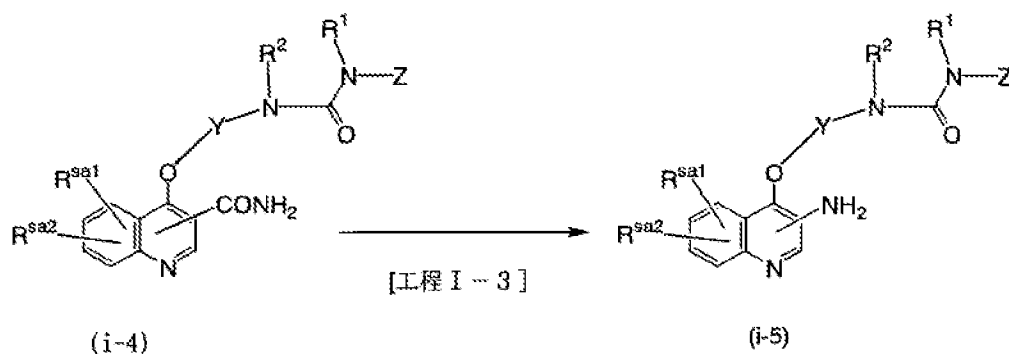
(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 I - 1>

カルボン酸のアミノ誘導体 (i-2) への転位反応である。カルボン酸誘導体 (i-1) にジフェニルホシホリルアジド、トリエチルアミン存在化、ベンジルアルコールを作用させることにより、化合物 (i-1) から化合物 (i-2) を得ることができる。反応溶媒は、ベンジルアルコール、ジメチルホルムアミド、トルエンなどを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。

<工程 I - 2>

(工程 A-4) (工程 A-5) (工程 A-7) と同様の操作により、化合物 (i-2) から化合物 (i-3) を得ることができる。

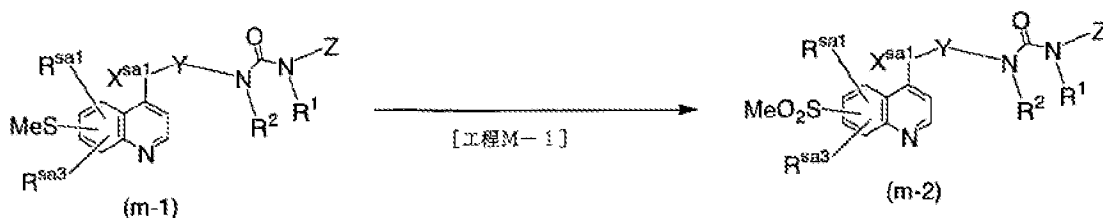


(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 I - 3>

カルバモイル基のアミノ基への転位反応の工程である。臭素水、水酸化ナトリウムなどの塩基を作用させることにより、化合物 (i-4) からアミノ体化合物 (i-5) を得ることができる。反応溶媒は、水などを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は 10 分から 10 時間である。

[製造方法 12-1]

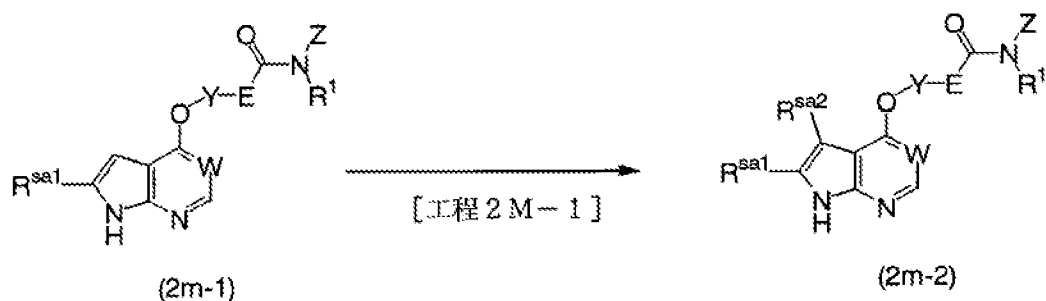


(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 M-1>

メチルチオ基のメチルスルホン基への変換反応である。化合物 (m-1) に過酸を作用させることにより目的の化合物 (m-2) を得ることができる。過酸としては、3-クロロ過安息香酸などを使用することができ、反応溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルムなどを使用でき、反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0℃から室温である。

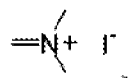
[製造方法 12-2]



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

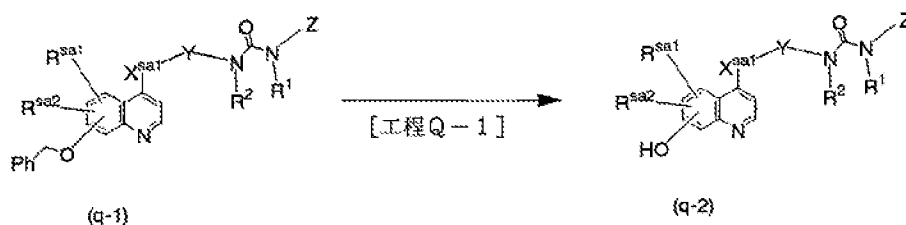
<工程 2M-1>

求電子反応による芳香環への置換基導入の工程である。化合物 (2m-1) に求電子試薬を反応させ化合物 (2m-2) を得ることができる。求電子試薬としては具体的には例えば、ヒルスマイヤー (Vilsmeier) 試薬 (ジメチルホルムアミドやN-メチルホルムアニリドとオキシ塩化リンから調整することができる)、N-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミド、アシルクロリドとルイス酸 (例えば、塩化アルミニウム、チタニウムテトラクロリドなど) の組合せ、式



で表される試薬などを作用させることができる。それぞれ、ホルミル基、クロル基、ブロム基、アシル基、ジメチルアミノメチル基などを導入することができる。反応溶媒は、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジクロロメタン、トルエンなどを使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。

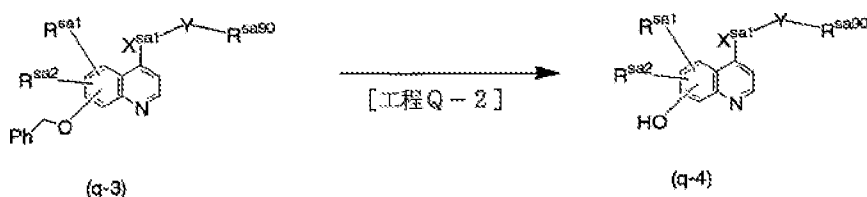
〔製造方法13〕



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 Q-1>

化合物 (q-1) 中の水酸基の保護基の脱保護反応の工程である。反応はベンジル基で保護されたフェノール基を脱保護する通常行われている方法と同様に行うことができる。具体的には例えば、試薬としてトリフルオロ酢酸-チオアニソール、水酸化パラジウム-水素、酸化白金-水素などを用いることができる。反応溶媒は、トリフルオロ酢酸、ジメチルホルムアミドなどを用いることができ、反応時間は10分から30時間で、反応温度は室温から加熱還流温度で行うことができる。

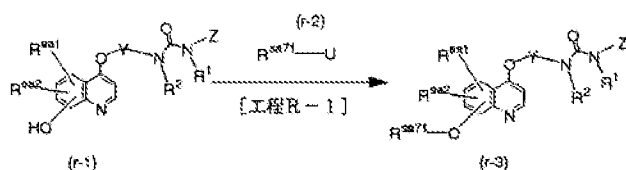


(式中、R^{sa90}はアミノ基またはニトロ基を意味する。その他の各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 Q-2>

化合物 (q-3) 中の水酸基の保護基の脱保護反応の工程である。反応は前記 (工程 Q-1) と同様な条件で行うことができる。

〔製造方法14〕



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

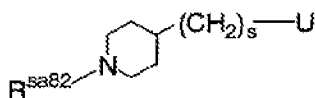
<工程 R-1>

化合物 (r-1) にハロゲン化アルキル誘導体 (r-2) などの求電子試薬を反応させ、化合物 (r-3) を得る工程である。反応はジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフランなどを溶媒として使用でき、反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0℃から加熱還流温度で行うことができる。反応は塩基を用いてもよく、具体的には例えば炭酸カリウム、炭酸セシウムなどが挙げられる。

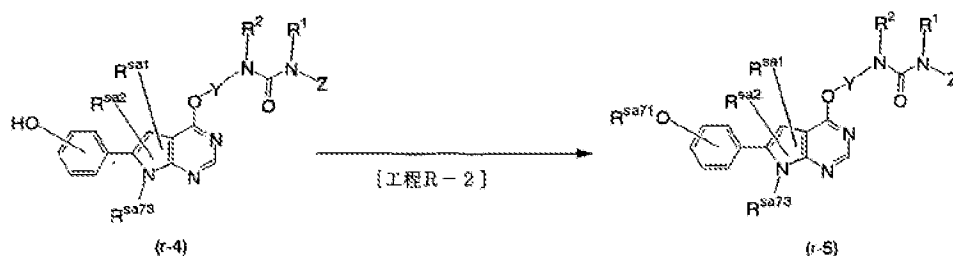
反応させるハロゲン化アルキル誘導体 ($R^{sa71}-U$) としては、具体的には例えば (1) 式、 $R^{sa80}S-(CH_2)_s-Cl$ (式中、sは1-6の整数を意味する。その他の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表されるハロゲン化アルキルチオ誘導体、(2) 式、 $Br-(CH_2)_s-Cl$ (式中、sは1-6の整数を意味する。) で表されるハロゲン化アルキル誘導体、(3) 式



(式中、Uは脱離基を意味する。) で表されるプロピレンオキシド誘導体、(4) 式



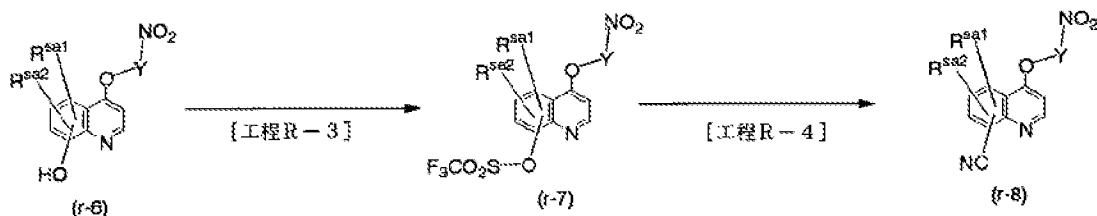
(式中、Uは脱離基を意味し、 R^{sa82} は α -ブトキシカルボニル基、ベンジル基などのアミノ基の保護基を意味し、sは1-6の整数を意味する。) で表される化合物、または (5) C_{1-6} アルコキシ基で置換されたハロゲン化アルキル誘導体などをあげることができる。



(式中、 R^{sa73} は水素原子または2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基を意味する。その他の各記号は、前記定義と同意義を意味する。)

<工程 R-2>

フェノール誘導体 (r-4) に作用させ、置換基 R^{sa71} を導入する工程である。(工程 R-1) と同様の操作により置換基 R^{sa71} を導入することができる。



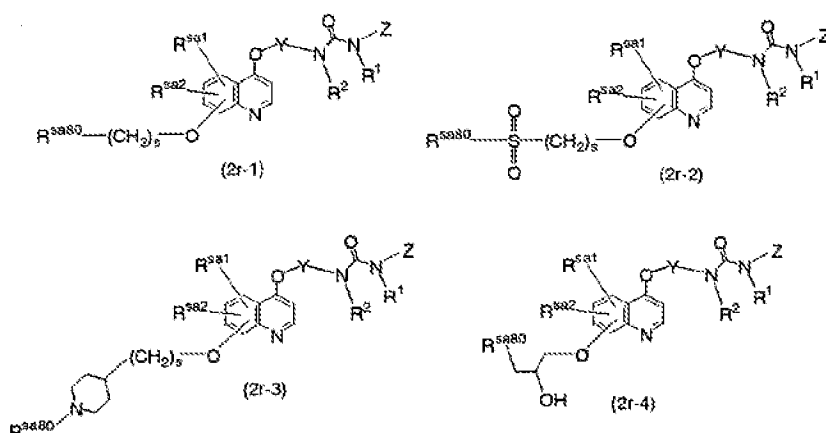
(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 R-3>

水酸基のトリフラート化の工程である。化合物 (r-6) パラニトロフェニルトリフラートなどのトリフラート化試薬を作用させることにより目的の化合物 (r-7) を得ることができる。反応溶媒は、ジメチルホルムアミドなどを使用することができ、反応温度は $0^\circ C$ から加熱還流温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。塩基として、炭酸カリウムなどを使用することができる。

<工程 R-4>

トリフラート基のシアノ基への変換反応である。化合物 (r-7) にジンクサイアナイド ($Zn(CN)_2$) などのシアノ化試薬を作用させることにより目的の化合物 (r-8) を得ることができる。触媒として、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウムなどを使用することができる。反応溶媒は、ジメチルホルムアミドなどを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 R-5>

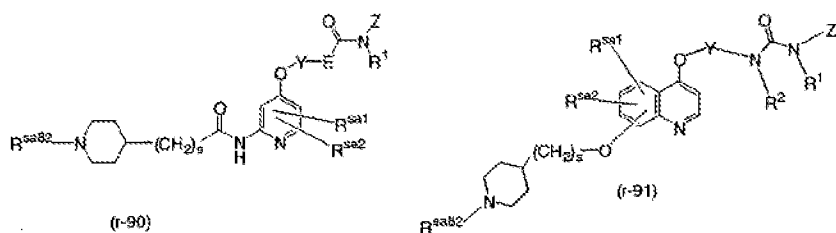
置換基 R^{5a71} 中にチオエーテル基がある場合の化合物 (r-3) に 3-クロロ過安息香酸などの酸化剤を反応させ化合物 (2r-2) を得る工程である。反応溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルムなどを使用でき、反応時間は 10 分から 30 時間であり、反応温度は 0℃ から室温である。

<工程 R-6>

置換基 R^{5a71} 中に塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子やメタンスルホニルオキシ基などの脱離基、あるいはエポキシド基などがある場合の化合物 (r-3) に求核剤を反応させて化合物 (2r-1) または化合物 (2r-4) を得る工程である。求核剤としては具体的には例えば、トリアゾールあるいはイミダゾールなどの含窒素芳香族環誘導体、モルホリン、ピロリジンなどのアミン誘導体、アルコール誘導体、フェノール誘導体、チオール誘導体などの求核剤を反応させることができる。

反応溶媒としては、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどを使用できる反応時間は 10 分から 30 時間であり、反応温度は 0℃ から加熱還流温度であり、塩基として炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどを使用することもできる。

<工程 R-7>



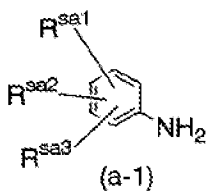
(式中、 R^{sa2} はtertブトキシカルボニル基、ベンジル基などのアミノ基の保護基を意味する。その他各記号は前記定義と同意義を意味する。)

保護基で保護されたアミノ基がある化合物 (r-90) または化合物 (r-91) はアミノ基の脱保護反応をおこない、つづいて脱保護されたアミノ基をアルキル化することができる。

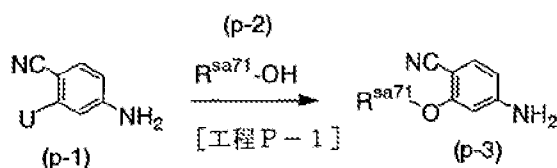
(1) アミノ基の脱保護反応の工程；脱保護の試薬として、トリフルオロ酢酸、塩酸などが使用できる。また、保護基がベンジル基の場合、通常の接触還元反応 (水酸化パラジウム-水素など) による脱保護反応も使用できる。溶媒として、トリフルオロ酢酸、メタノール、エタノールなどが使用できる。反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0℃から加熱還流温度である。

(2) 脱保護されたアミノ基をアルキル化の工程；脱保護されたアミノ誘導体にアルデヒド誘導体あるいはケトン誘導体を反応させ、イミン形成後にシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤で還元することにより化合物 (2r-3) を得ることができる。反応溶媒として、メタノール、テトラヒドロフランなどが使用でき、反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0℃から加熱還流温度である。

[製造方法15]



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物の別途合成方法

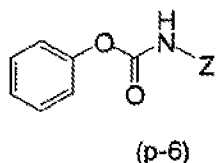


(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

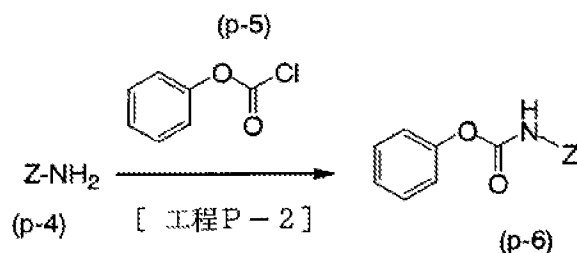
<工程P-1>

化合物 (p-1) を水素化ナトリウムなどの塩基存在化、アルコール誘導体 (p-2) を反応させ化合物 (p-3) を得ることができる。1-メチルピロリドンやN,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中で反応を行い合成することができる。反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0℃から加熱還流温度である。

[製造方法16]



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物の別途合成方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程P-2>

カーバメート誘導体を得る反応である。アミノ誘導体にフェニルクロロフォルメートを作用させることにより得ることができる。反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどを使用することができ、反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は30分から30時間である。

上記反応は適宜、アミノ基、水酸基やカルボキシル基などの反応性の官能基を保護して行われる。

アミノ基の保護基として、具体例を挙げると、通常、有機合成上アミノ基の保護基として知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、たとえばホルミル基、アセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、プロピオニル基、フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基、チエニルアセチル基などの置換または非置換の低級アルカノイル基；ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基などの置換または非置換の低級アルコキシカルボニル基；メチル基、*t*-ブチル基、2,2,2-トリクロロエチル基、トリチル基、*p*-メトキシベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、ジフェニルメチル基、ヒバロイルオキシメチル基などの置換低級アルキル基；トリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基などの置換シリル基；トリメチルシリルメトキシメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、*t*-ブチルジメチルシリルメトキシメチル基、*t*-ブチルジメチルシリルエトキシメチル基などの置換シリルアルコキシアルキル基；ベンジリデン基、サリチリデン基、*p*-ニトロベンジリデン基、*m*-クロルベンジリデン基、3,5-ジ(*t*-ブチル)-4-ハイドロキシベンジリデン基、3,5-ジ(*t*-ブチル)ベンジリデン基などの置換または非置換のベンジリデン基などを挙げることができる。

これらの保護基の脱離は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

水酸基の保護基としては、具体例を挙げると、通常、有機合成上水酸基の保護基として知られている基で保護された水酸基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、例えば水酸基の保護基としてはトリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基などの低級アルキルシリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基などの低級アルコキシメチル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、2,4-ジメトキシベンジル基、*o*-ニトロベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、トリチル基などのアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基などのアシル基；例えば *t*-ブトキシカルボニル基、2-ヨードエトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基などの低級アルコキシカルボニル基；例えば 2-プロベニルオキシカルボニル基、2-クロロ-2-プロベニルオキシカルボニル基、3-メトキシカルボニル-2-プロベニルオ

キシカルボニル基、2-メチル-2-プロペニルオキシカルボニル基、2-ブテニルオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基などのアルケニルオキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、o-ニトロベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基などのアラルキルオキシカルボニル基などが挙げられる。

これらの保護基の脱離は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

カルボキシ基の保護基としては、具体例を挙げると、通常、有機合成上カルボキシ基の保護基として知られている基で保護されたカルボキシ基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、カルボキシ基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、イソプロピル基、t-ブチル基のような直鎖状若しくは分岐鎖状の炭素数1～4の低級アルキル基、例えば2-ヨウ化エチル基、2,2,2-トリクロロエチル基のようなハロゲン低級アルキル基、例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基、イソブトキシメチル基のような低級アルコキシメチル基、ブチリルオキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基のような低級脂肪族アシルオキシメチル基、例えば、1-メトキシカルボニルオキシエチル基、1-エトキシカルボニルオキシエチル基のような1-低級アルコキシカルボニルオキシエチル基、例えばベンジル、p-メトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基のようなアラルキル基、ベンズヒドリル基およびフタリジル基などを挙げることができる。

これらの保護基の脱離は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

また、カルボキシ基のエステルとしては、有機合成上通常用いられるものであれば特に限定されず、生理学上許容され、そして生理的条件下で加水分解されるエステル基を含むもので、具体的には例えば、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数6ないし12のアリール基、ベンジル基などの炭素数7ないし20のアラルキル基、炭素数7ないし20のヘテロアリールアルキル基、4-メトキシベンジル基、アルカノイルオキシアルキル基、例えばアセトキシメチル基、プロピオニルオキシメチル基またはピバロキシメチル基、アルコキシカルボニルオキシアルキ

ル基、例えばメトキシカルボニルオキシメチル基、エトキシカルボニルオキシメチル基または2-メトキシカルボニルオキシエチル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソ-4-イル)-メチル基などを挙げることができる。

本発明で使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであって、通常有機合成上用いられているものであればいかなる溶媒でもよく特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどの低級アルコール類、エチレングリコール、グリセリンなどのポリアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン、シクロヘキサノンなどのケトン類、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、2-メトキシエタノール、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、フタル酸ジエチルなどのエステル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレンなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン、モノクロルベンゼン、ニトロベンゼン、インデン、ピリジン、キノリン、コリジン、フェノールなどの芳香族類、ペンタン、シクロヘキサン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、イソオクタン、石油ベンジン、石油エーテルなどの炭化水素類、エタノールアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、アニリン、ジメチルアニリン、ベンジルアミン、トルイジンなどのアミン類、ホルムアミド、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルイミダゾロン、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、ヘキサメチルリン酸トリアミド、ヘキサメチル亜リン酸トリアミドなどのリン酸アミド類、水、その他一般に使用される溶媒などの一種もしくは二種以上の混合溶媒を挙げることができ、その混合比は特に限定されない。

塩基としての具体例を挙げると、通常、有機合成上塩基として知られているものであればいかなるものでもよく特に限定されないが、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、t-ブトキシカリウム、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、トリメチルアミン、トリ

エチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミン、N－メチルモルホリン、N－メチルピロリジン、N－メチルピペリジン、N，N－ジメチルアニリン、1，8－ジアザビシクロ〔5，4，0〕ウンデカ－7－エン（DBU）、ピリジン、4－ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、ブチルリチウム、ナトリウムメチラート、カリウムメチラート、ナトリウムエチラートなどのナトリウムまたはカリウムアルコラートなどが挙げられる。

ハロゲン化剤としての具体例を挙げると、ホスゲン、ジホスゲン（ホスゲン 2 量体）、トリホスゲン（ホスゲン 3 量体）、塩化チオニル、臭化チオニル、三塩化リン、三臭化リン、オキシ塩化リン、五塩化リン、トリクロロメチル・クロロホルメイト、塩化オキザリルや、酸アミドまたはリン酸アミドにこれらハロゲン化剤を作用させて得られるビルスマイヤー試薬など、通常酸ハロゲン化物の合成に用いられているハロゲン化剤であれば、いずれも用いることができる。

還元剤としては、通常有機合成に用いられているものであればよく、特に限定されないが、例えば NaBH_4 、 LiBH_4 、 $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 、 $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ 、 NaBH_3CN 、Selectride、Super Hydride(LiBHEt_3)、 LiAlH_4 、DIBAL、 $\text{LiAlH}(\text{t-BuO})_3$ 、Red-al、binap などの他、白金、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、ニッケルなどの接触水素添加触媒などが挙げられる。

以上の反応終了後、所望により通常の処理法によって、例えばシリカゲルまたは吸着樹脂などを用いるカラムクロマトグラフィーや適当な溶媒から再結晶することにより精製することが可能である。

本明細書中において「薬理学的に許容できる塩」としては、特に種類は限定されないが、たとえば塩酸塩、硫酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などの無機酸の付加塩；酢酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、トリフルオロ酢酸塩などの有機カルボン酸の付加塩；メタンスルホン酸塩、ヒドロキシメタンスルホン酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、タウリン塩などの有機スルホン酸の付加塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、プロカイン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N，N’－ジベンジルエチレンジアミン塩、N－メチ

ルグルカミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、トリス（ヒドロキシメチルアミノ）メタン塩、フェネチルベンジルアミン塩などのアミンの付加塩；アルギニン塩、リジン塩、セリン塩、グリシン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸の付加塩などを挙げることができる。

本発明に係る医薬の投与量は症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態、疾患の種類などにより異なるが、通常成人1日当たり $100 \mu\text{g} \sim 10 \text{g}$ であり、1～数回に分けて投与される。

本発明に係る医薬の投与形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口または非経口的に投与することができる。

これら製剤化には通常用いられる賦形剤，結合剤，滑沢剤，着色剤，矯味矯臭剤など、および必要により安定化剤，乳化剤，吸収促進剤，界面活性剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。

これらの成分としては例えば、動植物油（大豆油、牛脂、合成グリセライドなど）、炭化水素（流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィンなど）、エステル油（ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピルなど）、高級アルコール（セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコールなど）、シリコン樹脂、シリコン油、界面活性剤（ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマーなど）、水溶性高分子（ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなど）、アルコール（エタノール、イソプロパノールなど）、多価アルコール（グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなど）、糖（グルコース、ショ糖など）、無機粉体（無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなど）、精製水などが挙げられる。pH調製のためには無機酸（塩酸、りん酸など）、無機酸のアルカリ金属塩（りん酸ナトリウムなど）、無機塩基（水酸化ナトリウムなど）、有機酸（低級脂肪酸、クエン酸、乳酸など）、有機酸の

アルカリ金属塩（クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウムなど）、有機塩基（アルギニン、エタノールアミンなど）などを用いることができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤などを添加することができる。

本発明による化合物はインビトロにおいて、1) 血管新生因子混合液によって誘導される血管内皮細胞の浸潤的管腔形成、2) 単独の血管新生因子によって特異的に誘導される血管内皮細胞の管腔形成、3) 種々の血管新生因子の受容体キナーゼを強力に抑制する。さらにこれらの作用を有する化合物群の中に癌細胞の増殖を抑制する化合物も見出した。内皮細胞の浸潤・管腔形成は血管新生における重要なプロセスであり、その阻害作用を有する化合物は血管新生抑制作用を有する。しかも、生体における血管新生は単独の血管新生因子ではなく複数の血管新生因子の相加・相乗的な作用により進行することが知られている((1) Koolwijk P, van Erck MGM, de Vree WJA, Vermeer MA, Weich HA, Hane maaier R, van Hinsbergh VWM. Cooperative effect of TNF α , bFGF and VEGF on the formation of tubular structures of human microvascular endothelial cells in a fibrin matrix. Role of urokinase activity. J. Cell Biol. 1996, 132, P1177-1188.;(2) Tallquist MD, Soriano P, Klinghoffer RA. Growth factor signaling pathways in vascular development. Oncogene 1999, 18, P7917 ~7932.)). したがって、癌細胞などにより産生される複数の血管新生因子により誘導される管腔形成を抑制する本発明化合物は生体において強力な血管新生阻害作用を示すことが期待され、血管新生阻害剤として極めて有用である。

本発明に係る化合物の生化学的活性および医薬としての作用効果（血管新生阻害活性、抗腫瘍活性など）は、以下の方法により評価することができる。

なお、以下の薬理試験例で使用される略号の一覧を示す。

<略号一覧>

DNA (deoxyribonucleic acid、デオキシリボ核酸)

VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor 2、血管内皮増殖因子受容体2)

human placenta (ヒト胎盤)

Hepes (N-[2-Hydroxyethyl] piperazine-N

‘- [2-ethanesulfonic acid]、ヘベス(緩衝液))
MgCl₂ (Magnesium Chloride、塩化マグネシウム)
MnCl₂ (Manganese Chloride、塩化マンガン)
Na₃VO₄ (Sodium Orthovanadate (V)、オルトバナジン (V) 酸ナトリウム)
ATP (Adenosine 5 ‘-Triphosphate、アデノシン 5 ‘-三リン酸)
EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid、エチレンジアミン四酢酸)
HTRF (Homogenous Time-Resolved Fluorescence、時間分解蛍光)
FGFR1 (Fibroblast growth factor receptor 1、線維芽細胞増殖因子受容体1)
PDGFR β (Platelet derived growth factor receptor β 、血小板由来増殖因子受容体 β)
HGFR (Hepatocyte growth factor receptor、肝細胞増殖因子受容体)
EGFR (Epidermal growth factor receptor、上皮増殖因子受容体)
Tris (Tris (hydroxymethyl) aminomethane、トリス(緩衝液))
NaCl (Sodium Chloride、塩化ナトリウム)
BSA (Bovine Serum Albumin、牛血清アルブミン)
HRP (Horseradish peroxidase、ホースラディッシュパーオキシダーゼ)
EGTA (N, N, N ‘, N’ -Tetraacetic acid、N, N, N ‘, N’ -四酢酸)
SDS (Sodium Dodecylsulfate、ドデシル硫酸ナトリウム)

NP-40 (Nonidet P-40、ノニデットP-40)

PCR: polymerase chain reaction, ポリメラーゼ連鎖反応

RT-PCR: reverse transcription-polymerase chain reaction, 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応

RNA: ribonucleic acid, リボ核酸

cDNA: complementary DNA, 相補的DNA

cRNA: complementary RNA, 相補的RNA

dNTP: dATP, dCTP, dGTP, dTTPから成る混合物

UTP: Uridine 5'-triphosphate、ウリジン 5'-三リン酸

CTP: Cytidine 5'-triphosphate、シチジン 5'-三リン酸

dATP: 2'-Deoxyadenosine 5'-triphosphate、2'-デオキシアデノシン 5'-三リン酸

dCTP: 2'-Deoxycytidine 5'-triphosphate、2'-デオキシシチジン 5'-三リン酸

dGTP: 2'-Deoxyguanosine 5'-triphosphate、2'-デオキシグアノシン 5'-三リン酸

dUTP: 2'-Deoxyuridine 5'-triphosphate、2'-デオキシウリジン 5'-三リン酸

GAPDH: glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase

FBS: Fetal bovine serum, ウシ胎児血清

PBS: Phosphate buffered saline, リン酸緩衝生理食塩水

MTT: (3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide; Thiazolyl blue)

DMSO: Dimethyl sulfoxide, ジメチルスルフォキシド

PDGF: Platelet derived growth factor,
血小板由来増殖因子

EGF: Epidermal growth factor, 上皮増殖因子

FGF2: Fibroblast growth factor2, 繊維芽細胞増殖因子2

VEGF: Vascular endothelial growth factor,
血管内皮増殖因子

HGF: Hepatocyte growth factor, 肝細胞増殖因子

TNF- α : Tumor Necrosis factor alpha, 腫瘍壊死因子アルファ

FCS: Fetal Bovine Serum

EGM-2: Endothelial Cell Growth Medium
-2

薬理試験例1: 血管新生因子混合物刺激による血管内皮細胞の *invasive tube formation* (浸潤性管腔形成) に対する阻害作用

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) は報告されている方法 (新生化学実験講座 “細胞培養技術”、p. 197-202) に従って単離し、5% CO₂ インキュベーター中 (37°C) において EGM-2 培地 (クロネティクス社より購入) を用い confluent になるまで培養した。Transwell (コスター社より購入) 培養プレートの inner well に 0.4 ml のウシフィブリノーゼン (シグマ社より購入) を加え 0.7 units/ml units/ml のトロンビン (シグマ社より購入) で固まらせた。HUVEC をトリプシン、EDTA を用いて回収した後、内皮細胞培養用無血清培地 (Human Endothelial Serum Free Medium Basal Growth Medium, SFM と略す、GIBCO BRL 社より購入) に懸濁し、この細胞懸濁液 0.4 ml (1.4×10^5 個) を固まらせたフィブリンゲルの上に播種し、約 4 時間 5% CO₂ インキュベーター中 (37°C) で培養した。4 時間後、Transwell の outer chamber に血管新生因子の混合物 {10 ng/ml EGF (GIBCO BRL 社より購入)、30 ng/

ml FGF2 (GIBCO BRL社より購入)、75 ng/ml VEGF (和光純薬より購入)、50 ng/ml HGF (R&D社より購入)、7.5 ng/ml TNF- α (ゲンザイム社より購入) [各血管新生因子の濃度は用いたHUVECのロットによって多少変わる] } と希釈した被検物質を含む1.5 mlのSFM溶液を加え5% CO₂ インキュベーター中 (37°C) で培養した。被検物質添加後、2日目および4日目に新たに調製した血管新生因子の混合物と被検物質を含む1.5 mlのSFM溶液に交換した。被検物質添加開始日より6日目にinner wellの培養上清を吸引除去した後、PBSに溶解した3.3 mg/ml MTT (シグマ社より購入) 溶液0.4 mlを加え約1時間5% CO₂ インキュベーター中 (37°C) 中で培養した。MTTによって染色されたフィブリングル内に形成される管腔 (tube) の数を顕微鏡観察によりスコア化した。即ち、被検物質非存在下での管腔の数を+++、管腔が全く形成されていない時の数を-とし、被検物質を作用させた時の管腔の数を+++、++、+、+/-、-の5段階でスコア化することにより被検物質の阻害作用の強さを評価した。

【表1】 [薬理試験例1：血管新生因子混合物刺激による血管内皮細胞の *invasive tube formation* (浸潤性管腔形成) に対する阻害作用]

実施例番号	0.01 μ M	0.1 μ M	1.0 μ M
25	++	+/-	+/-
53	+++	+/-	-
55	+++	+/-	+/-
72	+++	-	-
74	++	-	-
75	+++	+/-	-
81	++	-	-
100	++	+/-	+/-
153	+/-	-	-
172	+	+/-	+/-
189	+/-	-	-
212	+/-	-	-
245	+/-	-	-
298	+/-	-	-
316	+/-	-	-
348	+/-	-	-
368	-	-	-
374	+/-	-	-
404	-	-	-
415	+/-	-	-
422	+	-	-

薬理試験例2：血管新生因子刺激による血管内皮細胞の *sandwich tube formation* (管腔形成) に対する阻害作用

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUV EC) は薬理試験例1と同様の方法に従って単離し、5%CO₂インキュベーター中 (37℃) においてEGM-2培地 (クロネティクス社より購入) を用いて *confluent* になるまで培養した。Collagen: 5xRPMI 1640: 再構成用緩衝液 (以上、新田ゼラチンより購入) の7:2:1の氷冷混合液を、24ウェルプレートの各ウェルに0.4 ml ずつ分注した後、5%CO₂インキュベーター中 (37℃) で40分間静置してゲル化させた。HUV ECをトリプシン、EDTAを用いて回収した後、各

ウェルに血管新生因子である 20 ng/ml FGF2 (GIBCO BRL社より購入) と 10 ng/ml EGF (GIBCO BRL社より購入)、もしくは 25 ng/ml VEGF (和光純薬より購入) と 10 ng/ml EGF、もしくは 30 ng/ml HGF (R&D社より購入) と 10 ng/ml EGF を加えた内皮細胞培養用無血清培地 (SFM、ギブコ社より購入) により HUVEC を懸濁し、この細胞懸濁液を 0.4 ml (細胞数は使用する HUVEC のロットによって多少異なるが、 $1 \sim 1.2 \times 10^5$ 個の細胞を用いた) ずつ加え、 $5\% \text{ CO}_2$ インキュベーター中 (37°C) で一晚培養した。翌日、上層の培地を吸引除去後、collagen: 5xRPMI 1640: 再構成用緩衝液 (以上、新田ゼラチン社より購入) の $7:2:1$ の氷冷混合液を 0.4 ml ずつ重層し、 $5\% \text{ CO}_2$ インキュベーター中 (37°C) で4時間静置しゲル化させた。上層に上記の各血管新生因子と希釈した被検物質を含む SFM の溶液 1.5 ml を加え $5\% \text{ CO}_2$ インキュベーター中 (37°C) で培養した。被検物質添加後4日目に各ウェルの培養上清を吸引除去後、PBS に溶解した 3.3 mg/ml MTT (シグマ社より購入) 溶液 0.4 ml を各ウェルに加え $5\% \text{ CO}_2$ インキュベーター中 (37°C) で約2時間培養した。各ウェルの collagen ゲル内に形成された管腔 (tube) が MTT により染色され、その管腔像をコンピューター (マッキントッシュ) に取り込み、管腔の全長を画像解析ソフト「Mac Scope」 (三谷商事より購入) により求めた。被検物質を添加していないウェル内に形成された管腔の全長に対する、被検物質を添加したウェル内に形成された管腔の全長の比を%表示で求め、この比の値から各被検物質が管腔の形成を 50% 阻害するのに必要な濃度 (IC_{50}) を求めた。

【表2】 [薬理試験例2：VEGF刺激による血管内皮細胞のsandwich tube formation (管腔形成) に対する阻害作用]

実施例番号	IC ₅₀ (nM)	実施例番号	IC ₅₀ (nM)
1	310	12	44
19	28	23	100
53	9.9	55	35
59	170	65	5.9
70	58	72	22
74	5.9	75	1.4
81	1.8	100	6.3
108	4.9	116	8.1
121	42	127	7.5
129	40	137	10
153	0.02	155	1.4
157	0.9	159	0.6
186	23	189	0.3
198	1.5	202	15
204	0.9	211	0.3
215	22	224	26
249	1.6	253	40
256	36	265	0.6
266	0.6	283	36
289	4.6	296	34
298	0.7	299	1.0
300	7.5	304	0.3
308	5.2	314	4.2
316	1.0	320	2.5
325	1.0	326	1.0
327	56	346	25
368	5.4	372	44
374	3.0	381	4.7
382	4.6	386	10
404	2.8	405	28
408	39	415	3.8
419	10	422	4.8
433	5.6	436	22
440	1.4	441	3.6
442	7.2	444	5.5
445	6.2	446	4.0
450	4.5	454	3.7
455	7.8	463	26
490	26	492	7.2
493	9.0	494	9.3
497	4.6	503	6.4
504	4.6	505	8.9
518	1.3	520	1.5
521	0.5	578	13

薬理試験例 3：受容体型チロシンキナーゼ活性に対する阻害能の測定

このアッセイは、被験物質のチロシンキナーゼ活性を阻害する能力を決定する。VEGFR2の細胞質ドメインをコードするDNAは、全遺伝子合成 (Edwards M、International Biotechnology Lab 5 (3)、19-25、1987) またはクローニングにより得られる。次いで、これらは、適切な発現系において発現されることにより、チロシンキナーゼ活性を有するポリペプチドが得られる。例えば、昆虫細胞 (insect cell) において組み換えタンパク質の発現により得られたVEGFR2の細胞質ドメインが、固有のチロシンキナーゼ活性を示すことが見出された。VEGFR2 (Genbank取得番号L04947) の場合、細胞質ドメインをコードする1.7kbのDNAフラグメントであり、リジン791から始まり、かつ終止コドンを含み、Termanら (Oncogene、6 (9)、1677-1683、1991) に記載されているDNAフラグメントを、human placental cDNA library (クロンテック社より購入) から単離し、そしてバキュロウイルスストランスプレースベクター (pBlueBacHis (GIBCO BRL社より購入)) にクローニングした。この組み換え構築物を昆虫細胞 (*Spondoptea frugiperda* 9 (Sf9)) にトランスフェクトし、組み換えバキュロウイルスを調製した (組み換えバキュロウイルスの調製および使用は、標準テキスト (Bac-To-Bac Baculovirus Expression System (GIBCO BRL社)) に見出され得る)。他のチロシンキナーゼについてアッセイにおける使用のために、リジン398から開始する細胞質フラグメント (FGFR1、Genbank取得番号X52833)、リジン558から開始する細胞質フラグメント (PDGFR β 、Genbank取得番号M21616) またはリジン974から開始する細胞質フラグメント (HGFR、Genbank取得番号J02958) は、同様の方法でクローニングおよび発現され得る。EGFRはシグマ社 (製品番号E-2645) より購入した。

VEGFR2のチロシンキナーゼ発現のために、Sf9細胞をVEGFR2組み換えウイルスによって感染させ、そして48時間後に収集した。収集した細胞

を、氷冷したリン酸緩衝化生理食塩水 (PBS) で洗浄し、次いで氷冷した Lysis Buffer (50 mM Tris-HCl (pH 8.5)、5 mM 2-メルカプトエタノール、100 mM KCl、1 mM フェニルメチルスルホニルフルオライド)、1% (v/v) NP-40) を 1.5×10^8 個の細胞当たり 20 ml 使用して再懸濁した。懸濁液を 4°C にて 12000 rpm で 30 分間遠心分離し、上清を得た。

この上清を Buffer A {20 mM Tris-HCl (pH 8.5)、5 mM 2-メルカプトエタノール、500 mM KCl、20 mM イミダゾール、10% (v/v) グリセロール} で平衡化した Ni-NTA アガロースカラム (3 ml、キアゲン社より購入) に添加した。このカラムを Buffer A で 30 ml、次いで Buffer B {20 mM Tris-HCl (pH 8.5)、5 mM 2-メルカプトエタノール、1 M KCl、10% (v/v) グリセロール} で 6 ml、さらに Buffer A 6 ml で洗浄した。洗浄後、Buffer C {20 mM Tris-HCl (pH 8.5)、5 mM 2-メルカプトエタノール、100 mM KCl、100 mM イミダゾール、10% (v/v) グリセロール} 6 ml で溶出させた。この溶出液を透析膜 (Spectrum Laboratories 社より購入) に入れ、透析バッファー {20 mM Tris-HCl (pH 7.5)、10% (v/v) グリセロール、1 mM ジチオスレイトール、0.1 mM Na_3VO_4 、0.1 mM EGTA} で透析した。透析後、SDS 電気泳動に供し、クマジーブリリアントブルー染色において分子量約 100 kDa に検出されるリコンビナント蛋白質 (His 6-VEGFR 2、N 末にヒスチジン 6 個を融合させた VEGFR 2 の細胞質ドメイン) を、BSA (牛血清アルブミン、シグマ社より購入) を標準物質として蛋白定量を行った後、使用するまで -80°C に保存した。FGFR 1 の細胞質ドメイン、PDGFR β の細胞質ドメインまたは HGFR の細胞質ドメインについても同様の方法を用いて、それぞれの N 末にヒスチジン 6 個を融合させたリコンビナント蛋白質 (His 6-FGFR 1、His 6-PDGFR β または His 6-HGFR) を得た。

チロシンキナーゼ反応は以下の通り行った。例えば VEGFR 2 の場合、96

ウエル丸底プレート (NUNC社、製品番号163320) の各ウエルに、キナーゼ反応液 {200mM Hepes (pH7.4)、80mM $MgCl_2$ 、16mM $MnCl_2$ 、2mM Na_3VO_4 } 10 μ l、ビオチン結合ポリ (Glu4:Tyr1) (biotin-poly (GT)、シーアイエスダイアグノスティック社より購入) 250ng (蒸留水で15倍希釈したものを6 μ l)、His6-VEGFR2 15ng (0.4%BSA溶液で240倍希釈したものを10 μ l) およびジメチルスルホキシドに溶解させた被験物質 (0.1%BSA溶液で100倍希釈したものを4 μ l) を添加して30 μ lにした。次いで、4 μ M ATP (蒸留水で希釈) を10 μ l添加して30℃で10分間インキュベーション後、500mM EDTA (pH8.0) を10 μ l添加した。

チロシンリン酸化biotin-poly (GT) は、Homogenous Time-Resolved Fluorescence法 (HTRF法) を用いて測定した (Analytical Biochemistry、269、94-104、1999)。すなわち、上記キナーゼ反応溶液を96ウエル黒色ハーフプレート (コスター社、製品番号3694) に移し、ユーロビウムクリプテートをラベルした抗ホスホチロシン抗体 (Eu (K)-PY20、シーアイエスダイアグノスティック社より購入) 7.5ng (20mM Hepes (pH7.0)、0.5M KF、0.1%BSA溶液で250倍希釈したものを25 μ l) およびXL665をラベルしたストレプトアビジン (XL665-SA、シーアイエスダイアグノスティック社より購入) 250ng (20mM Hepes (pH7.0)、0.5M KF、0.1%BSA溶液で62.5倍希釈したものを25 μ l) を添加し、室温で30分間放置後、ディスカバリーHTRFマイクロプレートアナライザー (パッカード社製) で、励起波長337nm照射時の665nmおよび620nmの蛍光強度を測定した。Biotin-poly (GT) のチロシンリン酸化率は、シーアイエスダイアグノスティック社のHTRF標準実験法テキストに記載されているdeltaF%値で表される。被験物質非存在下でのHis6-VEGFR2添加によるdeltaF%値を100%、被験物質およびHis6-VEGFR2非存在下でのdeltaF%値を0%として、被験物質存在下でのdeltaF%値の比率 (%) を求めた。この比

率 (%) により VEGFR2 キナーゼ活性を 50 % 阻害するのに必要な被験物質の濃度 (IC_{50}) を算出した。

FGFR1、EGFR または HGFR キナーゼ活性に対する阻害能の測定は、それぞれ His6-FGFR1 を 15 ng、EGFR を 23 ng または His6-HGFR を 30 ng 用いて、上述したチロシンキナーゼ反応および HTRF 法を用いた。PDGFR β キナーゼ活性に対する阻害能の測定は、His6-PDGFR β を 50 ng 用いて、上述したチロシンキナーゼ反応を行った後、以下の方法でチロシンリン酸化 biotin-poly (GT) を検出した。

すなわち、キナーゼ反応液を 96-well streptavidin-coated plate (PIERCE 社、製品番号 15129) に添加し、室温で 30 分間インキュベーションした。洗浄液 {20 mM Tris-HCl (pH 7.6)、137 mM NaCl、0.05 % Tween-20、0.1 % BSA} 150 μ l で 3 回洗浄し、Anti-phosphotyrosine (PY20)-HRP conjugate (Transduction Laboratories 社、製造番号 P-11625) 70 μ l {20 mM Tris-HCl (pH 7.6)、137 mM NaCl、0.05 % Tween-20、1 % BSA で 2000 倍に希釈} を添加して、室温で 1 時間インキュベーションした。インキュベーション後、洗浄液 150 μ l で 3 回洗浄して、TMB Membrane Peroxidase Substrate (フナコシ社、製造番号 50-5077-03) を 100 μ l 添加して反応を開始した。室温で 10 分放置後、1 M リン酸を 100 μ l 添加し反応を止めて、マイクロプレートリーダー (BIO KINETICS READER EL304、BIO-TEK INSTRUMENTS 社製) により 450 nm の吸光度を測定した。被験物質を添加せずに His6-PDGFR β を添加した場合の吸光度を 100 %、被験物質および His6-PDGFR β を添加していない場合の吸光度を 0 % として、被験物質存在下での吸光度率を求めた。この吸光度率により PDGFR β キナーゼ活性を 50 % 阻害するのに必要な被験物質の濃度 (IC_{50}) を算出した。

【表 3】 [薬理試験例 3 : VEGFR 2 キナーゼに対する阻害作用]

実施例番号	IC ₅₀ (nM)	実施例番号	IC ₅₀ (nM)
1	5.1	10	4.9
14	2.7	15	8.7
21	4.3	30	2.2
31	1.7	33	6.9
34	3.4	25	5.5
36	1.4	37	2.2
43	1.8	54	1.5
55	2.9	65	1.5
99	8.6	100	9.6
111	2.1	116	4.2
121	8.7	143	7.0
159	2.5	173	35.6
178	1.2	182	7.1
183	2.9	184	5.9
187	1.4	208	9.2
252	3.1	253	2.3
259	1.6	260	1.1
262	9.5	265	6.2
266	5.4	283	2.6
314	5.3	316	6.4
346	4.6	348	4.6
350	4.3	353	2.2
356	1.4	364	8.1
365	5.4	368	3.0
374	8.4	375	1.6
381	2.6	382	9.0
387	4.1	394	1.5
398	3.5	404	6.5
410	2.2	413	3.2
435	2.2	437	9.9
441	2.8	449	2.2
463	5.9	465	1.3
556	1.4		

薬理試験例 4 : 癌細胞及び正常細胞の細胞増殖に対する阻害作用

癌細胞（例えばヒト膀胱癌細胞 K P - 4）もしくは正常細胞（例えばラット小腸上皮細胞 I E C - 1 8）を 3 ~ 4 日毎に 10 % F B S を含む R P M I 1 6 4 0 培

地（日水製薬より購入）で継代培養し、増殖期の細胞を使用した。トリプシン－EDTAを用いて細胞を回収後、細胞数を計測し（KP-4の場合は 2×10^3 個/well、IEC18の場合は 8×10^2 個/wellになるように）10%FBSを含むRPMI 1640培地で希釈した0.1mlの細胞懸濁液を細胞培養用96ウェルプレートに撒いた。一晚5%CO₂インキュベーター中（37℃）で培養後、10%FBSを含むRPMI 1640培地で希釈した被検物質の溶液0.1mlを添加し更に5%CO₂インキュベーター中（37℃）で培養した。被検物質添加後3日目にPBSに溶解した3.3mg/ml MTT（シグマ社より購入）溶液0.05mlを加え、5%CO₂インキュベーター中（37℃）で約2時間培養した。培養上清を吸引除去し各ウェルに生成したホルマザンをDMSOで溶解後、測定波長を540nm、対照波長を660nmとし、各ウェルの吸光度をプレートリーダーMTP-32（コロナ電気）を用いて測定した。被検物質を添加していないウェルの吸光度に対する、被検物質を添加したウェルの吸光度の比を%表示で求め、この比の値から細胞増殖を50%阻害するのに必要な被検物質の濃度（IC₅₀）を求めた。

薬理実験例5：L6（ラット筋芽細胞）のPDGF依存性の増殖に対する作用

L6（ラット筋芽細胞）を3～4日毎に10%FBSを含むD-MEM培地（日水製薬より購入）で継代培養し、増殖期の細胞を使用した。トリプシン－EDTAを用いて細胞を回収し、10%FBSを含まないD-MEM培地で1回洗浄後、細胞数を計測した。Type-Iコラーゲンをコートした組織培養用96ウェルプレートに、10%FBSを含まないD-MEM培地で希釈した0.1mlの細胞懸濁液を 5×10^3 個/wellになるように撒き、5%CO₂インキュベーター中（37℃）で一晩培養した。翌日10%FBSを含まないD-MEM培地で希釈した被検物質の溶液0.05mlを加え、ほぼ同時に40nMのPDGF溶液0.05mlを加えた（終濃度10nM）後、更に5%CO₂インキュベーター中（37℃）で培養した。被検物質添加後3日目に各ウェルにWST-1溶液（和光純薬より購入）の0.01mlを加え5%CO₂インキュベーター中（37℃）で約3時間培養し発色させた。測定波長を415nm、対照波長を660nmとし、各ウェルの吸光度をプレートリーダーMTP-32（コロナ電気）

を用いて測定した。被検物質を添加していないウェルの吸光度に対する、被検物質を添加したウェルの吸光度の比を％表示で求め、この比の値から細胞増殖を50％阻害するのに必要な被検物質の濃度（ IC_{50} ）を求めた。

薬理試験例6：DNAマイクロアレイ／定量的PCRによるmRNA発現解析

1. サンプルから全RNAの抽出

細胞は5％ CO_2 条件下もしくは低酸素下（1％）37℃にて培養した。例えばHUVECの場合、EGM-2培地（クロネティクス社より購入）を用いて5％ CO_2 条件下37℃にて培養した。被検物質を作用させた後、一定時間後に添付の操作法に従ってTRIzol試薬（GIBCO BRL社より購入）を用いて細胞溶解を行った。具体的には以下のとおりである。培養面積10cm²に対して1mlのTRIzol試薬を加え、数回ピペッティングを行い、回収する。そのsampleを遠心した後、得られた上清を室温で5分間放置後、使用したTRIzol試薬1mlに対して0.2mlの割合でクロロフォルム（純正化学社より購入）を添加する。この溶液を15秒間激しく振盪、攪拌し室温で2～3分間放置後遠心を行う（12,000×g、10分間、4℃）。遠心後水層を新しいチューブに移し、使用したTRIzol試薬1mlに対して0.5mlの割合でイソプロピルアルコール（和光純薬社より購入）を加え、室温で10分間放置後遠心を行う（12,000×g、10分間、4℃）。得られた沈殿を75％エタノール（和光純薬社より購入）にて洗浄した後風乾し、全RNAとして以降の操作に供する。

2. RNAの定量

RNAはノーザンブロット解析・DNAマイクロアレイ・RT-PCR・定量的PCRなどの技術により定量できる。好ましくはDNAマイクロアレイ・定量的PCRであることが望ましい。以下にそれぞれについて説明するが、本発明はこれにより限定されない。

1) DNAマイクロアレイによる定量（Schena M. ら、Science, 270 (5235), 467-70、1995およびLockhart, D. J. ら、Nature Biotechnology, 14 (13), 1675-1680、1996）は次のように行う。

①cDNA合成とビオチン標識

最初に得られたRNAを鋳型としてSuperScript Choice System (GIBCO BRL社より購入) 及びT7-d(T)₂₄プライマーを用いて2本鎖のcDNAを合成し、続いてそのcDNAを鋳型としてビオチン化したcRNAを合成する。

具体的には、まず10 μ gのRNAに5 μ gのT7-d(T)₂₄プライマー、1 \times First strand buffer、10mM DTT、500 μ MのdNTP mix、20unit/ μ lのSuperScript II Reverse Transcriptaseを加え、42 $^{\circ}$ Cにて1時間反応させ1本鎖cDNAを合成した。続いて1 \times Second strand buffer、200 μ MのdNTP mix、67U/ml DNA ligase、270U/ml DNA polymerase I、13U/ml RNase Hを添加して16 $^{\circ}$ Cにて2時間反応させ2本鎖cDNAを合成した。さらに67U/ml T4 DNA polymerase Iを添加して16 $^{\circ}$ Cにて5分間反応させたのち、10 μ lの0.5M EDTA (シグマ社より購入)を加え反応を停止した。

得られたcDNAをフェノール/クロロフォルム (Ambion社より購入)にて精製し、RNA Transcript Labeling Kit (Enzo Diagnostics社より購入)を用い、添付の操作法に従って、ビオチン化UTPならびにCTPによるラベル化反応を行った。反応生成物をRneasyカラム (キアゲン社より購入)にて精製後、200mM Tris acetate pH8.1、150mM magnesium acetate、50mM potassium acetate中で94 $^{\circ}$ Cにて35分間加熱してcRNAを断片化した。

②DNAマイクロアレイ (GeneChip) へのハイブリダイズと測定

断片化したcRNAを、例えば100mM MES、1M sodium salt、20mM EDTA、0.01% Tween20中、45 $^{\circ}$ Cにて16時間、GeneChip (Affymetrix社より購入) Hu6800/Human Cancer G110 Arrayもしくは同等の製品にハイブリ

ダイズさせる。ハイブリダイズ後、GeneChipはAffymetrix fluidics stationに添付のプロトコールEukGE-WS2もしくは用いたArrayに最適のプロトコールに従い洗浄・染色する。染色にはstreptavidin-phycoerythrin (Molecular Probe社より購入) とビオチン化抗streptavidin山羊抗体 (Vector社より購入) を用いる。染色後のGeneChipをHP argon-ion laser confocal microscope (Hewlett Packard社より購入) を用いてscanし、蛍光強度を測定する。この蛍光の場合、測定は488nmのexcitationを用い570nmのemissionで行う。

定量的データ解析は全てGeneChip software (Affymetrix社より購入) もしくはGenespring (Silicon Genetics社より購入) を用いて行った。RNAの定量を行うために、それぞれのprobe family毎に「difference (perfect match hybridization signal-mismatch signal)」の平均 (average difference) を求め、この値が5以上であり、かつ2つの条件間でRNAの定量値が乖離している場合、好ましくは1.8倍以上乖離している場合につき、その遺伝子の発現が有意に「増加」あるいは「減少」したと判断する。

2) 定量的PCRによる定量は次のように行う。

定量的PCRはSYBR Green (アプライドバイオシステムズ社より購入) とABI Prism 7700 Sequence Detection System (Perkin-Elmer Applied Biosystems社より購入) もしくはそれと同等の製品を用い、次のように行う。

操作は逆転写反応及びPCR反応の2段階で行う。最初の段階である逆転写反応は、得られたRNAにdNTP・oligo d(T)₁₈プライマー・RNase Inhibitor・Multiscribe Reverse Transcriptase (Perkin-Elmer Applied Biosystems社より購入) を加え、25℃にて10分間保温後、48℃にて30

分間加熱することにより行う。反応を95℃5分間加熱することにより停止させる。

得られたcDNAを第2段階のPCR反応に供する。PCR反応は、例えば4 ng cDNA、1×SYBR PCR buffer、3mM MgCl₂、200μM each dATP, dCTP, dGTP、400μM dUTP、200nM primer pair、0.01U/μl AmpErase UNG、0.025U/μl Ampli Taq Gold DNA Polymerase (Perkin-Elmer Applied Biosystems社より購入)の反応系で行う。反応条件は50℃2分間、95℃10分間に次いで95℃20秒間・55℃20秒間・72℃30秒間を40サイクルで行った。プライマーとプローブはPrimer Expression (Perkin-Elmer Applied Biosystems社より購入)もしくはそれと同等のソフトを用いて設計する。複数の被検物質の比較は、定量値を各検体の転写量に変動の少ないhouse keeping遺伝子、好ましくはGAPDHのmRNAレベルにより補正して行う。

薬理試験例7：マウス皮下空気嚢法を用いたin vivo 血管新生誘導活性の評価

①VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) 発現ベクターの構築

ヒト placenta cDNA library (東洋紡より購入)をテンプレートとし、VEGFの配列番号5' CCGGATCCATGAACCTTCTTGCTG3' 及び5' GTGAATTCTGTATCGATCGTT3' をprimerとしてPCRを行った。PCR反応終了後に5' 末端をリン酸化し1.2% アガロースゲル電気泳動にて約600bp DNA bandを分離した。Self ligationによってpolymerizeした後、cDNAをEcoRI、BamHIで切断し、pUC19ベクターのEcoRI、BamHI部位へ挿入した。その後、大腸菌JM83へtransformし、形質転換したcloneよりplasmidを回収した。PlasmidよりVEGF cDNA fragmentをHindIII、EcoRIで切り出した後、neo耐性遺伝子を含む発現ベクターに挿入した。

② VEGF 高発現株の作製

ヒト膀胱癌細胞株 KP-1 (3×10^6 細胞) を 10% FCS 含有 RPMI 1640 培地で一晚培養した後、VEGF 発現ベクターの $3 \mu\text{g}$ を Efficient Transfection Reagent Kit (QIAGEN より購入) を用いて KP-1 細胞へ導入した。Geneticin $600 \mu\text{g}/\text{ml}$ を含む 10% FCS 含有 RPMI 1640 培地で培養し、高発現薬剤耐性細胞を選択し、VEGF 高発現 KP-1 細胞 (KP-1/VEGF) とした。

③ 培養液上清中の VEGF 量の測定

KP-1/VEGF を 5×10^5 細胞 / ml に調整し、各 0.5 ml を 24 穴 plate のウェル内に注入して 37°C 下、24 時間培養した。培養上清を回収し VEGF 測定キット (株・免疫生物研究所より購入) を用いて VEGF を定量し、高発現を確認した。

④ マウス皮下空気嚢法を用いた *in vivo* 血管新生誘導活性の評価

ミリポアリング (日本ミリポア社より購入) を $0.45 \mu\text{m}$ のデュラポアフィルターメンブラン (日本ミリポア社より購入) でシールしてチャンバーを作製する。このチャンバー内へ 0.17 ml のコラーゲンゲルに懸濁した 3×10^6 個のヒト膀胱癌 KP-1/VEGF 細胞を注入口から注入し、封入した。次に、麻酔下に 6 週齢の C57BL/6N 雌マウスの背部皮下に約 10 ml の空気を注入して空気嚢を作製し、そこに先のチャンバーを移植した。移植が終了してから約 6 時間後に 0.5% methyl cellulose に懸濁した被験物質を経口投与 ($0.1 \text{ ml}/10 \text{ g}$ 体重) し、以後 1 日 1 回 4 日間連続投与した。

チャンバー移植後 4 日後に、 ^{51}Cr (Amersham Pharmacia) ラベルしたマウス赤血球 ($2.5 \times 10^6 \text{ cpm}/\text{ml}$) をチャンバーを移植したマウス尾静脈から 0.2 ml 注射した。一定時間後チャンバーに接した部分の皮膚を切除、凍結した後に、チャンバーに接した部分のみを正確に切り離し、γ-カウンターにて放射活性を測定した。放射活性から血液量を計算し、*in vivo* 血管新生誘導活性の指標とした。コラーゲンゲルのみを封入したチャンバーを移植した場合の血液量を前記の血液量より差し引いた値を血管新生量とした。尚、実験はコントロール (溶媒投与群) は 1 群 10 匹、化合物投与群は 1 群 5

匹で行った。

薬理試験例8：皮下移植モデルを用いたKP-1/VEGF細胞に対する抗腫瘍活性の評価

1×10^7 /mlの濃度でPBSに懸濁したVEGF高発現膀胱癌細胞(KP-1/VEGF)を6週齢の雌Balb/c(nu/nu)マウスの右脇腹皮下部に0.1mlの容量で移植した。腫瘍体積が約100mm³になった時点から、被験物質は週5日のスケジュールで2週間にわたり経口投与とした。被験物質は0.1ml/10g体重の投与容量になるように、0.5% methyl celluloseに懸濁した。腫瘍サイズは、1週間に2回、ノギスを用いて測定した。なお、腫瘍体積はノギスで腫瘍の長径と短径を測定し、 $1/2 \times (\text{長径} \times \text{短径} \times \text{短径})$ で計算した。尚、実験はコントロール(溶媒投与群)は1群10匹、被験物質投与群は1群5匹で行った。

薬理試験例9：膀胱同所移植モデルを用いた腫瘍増殖、癌性腹水貯留、生存期間の評価

6ないし7週齢の雌Balb/c(nu/nu)マウスを麻酔下に開腹し膀胱を露出し、膀胱頭に 7×10^7 /mlの濃度でPBSに懸濁したVEGF高発現膀胱癌細胞(KP-1/VEGF)を0.1mlの容量で直接移植した。移植後4週間後から、被験物質を週5日のスケジュールで10週間にわたり経口投与した。被験物質は0.1ml/10g体重の投与容量になるように、0.5% methyl celluloseに懸濁した。この間、経時的に1週間に2回体重を測定し、腹水貯留の有無を外見から記録した。生存期間については死亡したマウス数を実験終了時まで累計した。又、死後剖検が可能であった個体については腫瘍重量を測定した。尚、実験は1群8から10匹の範囲で行った。

産業上の利用可能性

本発明により、(1)上皮細胞増殖因子(Epidermal Growth Factor, EGFと略す)/VEGF/繊維芽細胞増殖因子(Fibroblast Growth Factor 2, FGF2と略す)/肝細胞増殖因子(Hepatocyte Growth Factor, HGFと略す)/腫瘍壊死因子アルファ(Tumor Necrosis Factor alpha, TN

F- α と略す)から構成される血管新生因子混合液によって誘導される血管内皮細胞の浸潤的管腔形成の強力な抑制作用、(2)単独の血管新生因子、(例えば VEGF、FGF、HGFなどの種々の因子)によって特異的に誘導される血管内皮細胞の管腔形成に対する強い抑制作用、(3)種々の血管新生因子の受容体キナーゼに対する強い抑制作用などの作用を有し、かつ、医薬としても有用性の高い新規な化合物を提供することが可能となる。

さらに、上記(1)から(3)の作用を有する化合物群の中から、腫瘍細胞の増殖抑制作用を有する化合物群を提供することも可能となる。

なお、生体における血管新生は単独の血管新生因子ではなく複数の血管新生因子の相加・相乗的な作用により進行することが知られている((1)Koolwijk P, van Erck MGM, de Vree WJA, Vermeer MA, Weich HA, Hane maaijer R, van Hinsbergh VWM. Cooperative effect of TNF- α , bFGF and VEGF on the formation of tubular structures of human microvascular endothelial cells in a fibrin matrix. Role of urokinase activity. J. Cell Biol. 1996, 132, P1177-1188.;(2)Tallquist MD, Soriano P, Klinghoffer RA. Growth factor signaling pathways in vascular development. Oncogene 1999, 18, P7917-7932.)。

したがって、癌細胞などにより産生される複数の血管新生因子により誘導される管腔形成を抑制する本発明化合物は、生体において強力な血管新生阻害作用を示すことが期待され、血管新生阻害剤として極めて有用である。また、本発明化合物は、血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤、血管新生阻害剤、抗腫瘍剤、血管腫治療剤、癌転移抑制剤、網膜血管新生症治療剤または糖尿病性網膜症治療剤、炎症性疾患治療剤、変形性関節炎、リウマチ性関節炎、乾せん、または遅延性過敏反応からなる炎症性疾患治療剤、アテローム性動脈硬化症治療剤、血管新生阻害作用に基づく抗腫瘍剤としても有用である。

(実施例)

以下の実施例により本発明を詳細に且つ具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[製造例]

製造例 1

2-(3-クロロプロピル)-1, 2, 3-トリアゾール (製造例 1-A)1-(3-クロロプロピル)-1, 2, 3-トリアゾール (製造例 1-B)

水素化ナトリウム(1.55 g, 30.8301 mmol, 60 % in oil) をヘキサンに懸濁させたのち放置し、上澄みを除去したものに、ジメチルホルムアミド (25 ml) を加えて懸濁させ、これに氷冷下、1 H-1, 2, 3-トリアゾール(1.5 ml, 25.8867 mmol) を滴下した。室温で5分間攪拌し、完全に溶解させたのち、1-ブロモ-3-クロロプロパン (2.82 ml, 28.4754 mmol) を加えて室温で8時間攪拌した。氷冷下水を加え、ジエチルエーテル、次いで酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去後、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) にて異性体分離、精製し、それぞれ無色油状物として、低極性 2-(3-クロロプロピル)-1, 2, 3-トリアゾール (0.429 g, 2.9466 mmol, 11.38 %), 高極性 1-(3-クロロプロピル)-1, 2, 3-トリアゾール (0.910 g, 6.2504 mmol, 24.15 %) を得た。

2-(3-クロロプロピル)-1, 2, 3-トリアゾール (製造例 1-A)

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ(ppm) : 2.42 (2H, tt, J = 6.4 Hz, 6.4 Hz), 3.54 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.64 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.61 (2H, s).

1-(3-クロロプロピル)-1, 2, 3-トリアゾール (製造例 1-B)

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ(ppm) : 2.41 (2H, m), 3.52 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.60 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.72 (1H, d, J = 0.8 Hz).

製造例 21-クロロ-3-(4-ピリジル)プロパン

3-(4-ピリジル)-1-プロパノール(2.68 g, 19.3724 mmol) をジクロロメタン (100 ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (5.6 g, 21.3096 mmol) を加え、次いで氷冷下、N-クロロスクシンイミド (2.6 g, 19.3724 mmol) を少しずつ加え、そのまま終夜攪拌した。溶媒を減圧留去後残さを酢酸エチルに溶解し、1N塩酸で抽出した。これを飽和重曹水で中和した後酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、黄褐色油状物として表記化合物 (2.375 g, 15.2605 mmol, 78.77 %) を得た。これ以上精製せずに次の反応に用いた。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 2.11 (2H, m), 2.80 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.54 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 7.14 (2H, dd, $J = 1.6$ Hz, 4.4 Hz), 8.52 (2H, dd, $J = 1.6$ Hz, 4.4 Hz).

製造例 3

4-アミノ-3-フルオロフェノール

3-フルオロ-4-ニトロフェノール (5.0 g, 31.83 mmol) を酢酸エチル (50 ml), テトラヒドロフラン (75 ml) に溶解し、パラジウム炭素 (2.0 g) を加え、水素雰囲気下室温で 8.5 時間攪拌した。触媒を濾去、エタノールで洗浄後溶媒を減圧留去し、得られた結晶をヘキサン : エタノール = 1 : 1 を加えて洗浄した。結晶を濾取、ジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥し、淡黄色結晶として表記化合物 (1.62 g, 12.74 mmol, 40.61 %) を得た。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 4.35 (1H, brs), 6.32 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.4 Hz), 6.39-6.45 (1H, m), 6.57 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 10.4 Hz).

製造例 4

N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N'-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)ウレア

4-アミノ-3-フルオロニトロフェノール (500 mg, 3.9333 mmol) をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解し、2,4-ジフルオロイソシアネート (0.56 ml, 4.7199 mmol) を滴下し、窒素雰囲気下 1 時間加熱還流した。放冷後溶媒を減圧留去し、得られた結晶をヘキサン : エタノール = 1 : 1 を加えて洗浄した。結晶を濾取、ヘキサン : エタノール = 1 : 1 で洗浄、吸引乾燥し、薄紫色結晶として表記化合物 (960 mg, 3.4016 mmol, 86.48 %) を得た。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 6.54 (1H, m), 6.60 (1H, ddd, $J = 2.4$ Hz, 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.00 (1H, m), 7.27 (1H, ddd, $J = 2.8$ Hz, 9.0 Hz, 11.6 Hz), 7.69 (1H, m), 8.07 (1H, ddd, $J = 6.0$ Hz, 9.0 Hz, 9.0 Hz), 8.53 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.56 (1H, s).

製造例 5

7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン

W098/13350 に記載の 7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-シアノキノリン

(2.60g, 8.83mmol) に、4-ニトロフェノール(2.46g, 17.7mmol), ルチジン(2.06ml, 17.7mmol) を加え 155-158°C で 2 時間加熱攪拌した。反応系を室温に戻した後にテトラヒドロフランに溶解し、飽和重曹水を加え 10 分間攪拌し減圧濃縮して析出する固体を濾取して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（富士シリシアNHタイプ、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル 50:50→酢酸エチルのみ）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄した。減圧乾燥して表記化合物(1.84g, 4.63mmol, 52.6%)を得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.48 (2H, s), 6.89 (1H, d, J=6.1Hz), 7.30-7.60 (8H, m), 7.78 (1H, s), 8.36-8.41 (2H, m), 8.80 (1H, s), 8.85 (1H, d, J=6.1Hz).

製造例 6

4-(4-アミノフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-シアノキノリン

製造例 5 で得られる 7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリンに鉄粉(0.6g)、塩化アンモニウム(1.4g)、エタノール(100ml)、水(30ml)を加え 90°C にて 2.5 時間攪拌した。反応系を室温に戻した後セライト濾過し、濾液を分液して有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後減圧濃縮乾固して、目的物を含むクルード 1.31g を得た。このクルードは次反応（製造例 7）にそのまま用いた。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm): 3.75 (2H, br), 5.35 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=5.2Hz), 6.75-6.78 (2H, m), 6.94-6.97 (2H, m), 7.35 (1H, d, J=7.6Hz), 7.42 (2H, t, J=6.8Hz), 7.50-7.55 (3H, m), 8.63 (1H, d, J=5.2Hz), 8.72 (1H, s).

製造例 7

7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)キノリン

W098/13350 に記載の 7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-シアノキノリン (8.82 g, 30.0 mmol) を 1-メチルピロリドン(30 ml)に懸濁させ、3-フルオロ-4-ニトロフェノール(5.18 g, 33.0 mmol), N、N-ジイソプロピルエチルアミン(3.88 g, 30.0 mmol) を加え 110 °C で 4 時間加熱攪拌した。反応系を室温に戻した後に水を加え固体を析出させた。得られた固体を濾取し、水、メタノール、

酢酸エチルで洗浄後、60℃にて乾燥し無色結晶として表記化合物 (4.98 g, 12.0 mmol, 40 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) δ (ppm) : 5.37 (2H, s), 6.73 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.07-7.13 (2H, m), 7.33-7.45 (3H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.60 (1H, s), 8.21-8.27 (1H, m), 8.55 (1H, s), 8.83 (1H, d, J = 5.2 Hz).

製造例 8

7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(3-フルオロ-4-アミノフェノキシ)キノリン

製造例 7 で得た 7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)キノリン(5.30 g, 12.8 mmol)と鉄 (3.57 g, 64.0 mmol)、塩化アンモニウム(6.85 g, 128 mmol)をエタノール(120 ml)-水(30 ml)の混合溶媒に懸濁させ 100℃で 3 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチル(500 ml)-N、N-ジメチルホルムアミド DMF(50 ml)の混合溶媒で洗い込んだ。有機層を水及び飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンの混合溶媒より再結晶後、乾燥し淡褐色結晶として表記化合物 (2.53 g, 6.56 mmol, 51 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 3.80 (2H, brs), 5.35 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 5.3 Hz), 6.78-6.90 (3H, m), 7.32-7.44 (3H, m), 7.51 (1H, s), 7.52-7.56 (2H, m), 8.66 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.69 (1H, s).

製造例 9

6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン

4-クロロ-6-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン(3 g)と 4-ニトロフェノール(3.17 g)、2, 6-ルチジン(2.7 ml)の混合物を 1.5 時間オイルバスで 155℃加熱攪拌した。反応終了後、酢酸エチルを加え固体を析出させ濾取した。固体を 1N 水酸化ナトリウム水で洗い、水洗したのち乾燥し表記化合物を 1.8 g 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.41-4.44 (2H, m), 6.85 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.54 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.68 (1H, s), 8.37 (2H,

d, J= 9.2 Hz), 8.74 (1H, s), 8.83(1H, d, J= 5.2 Hz).

製造例 10

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン

6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン(1.8 g)と鉄 (1.8 g)、塩化アンモニウム(3.6 g)をエタノール(30 ml)ー水(7 ml)の混合溶媒に懸濁させ 80℃で2時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチルで洗い込む。有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮。得られた固体をエーテルで洗い、乾燥して表記化合物を 1.2 g 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 3.36 (3H, s), 3.75-3.78 (2H, m), 4.38-4.41 (2H, m), 5.19 (2H, brd), 6.45 (1H, d, J= 5.2 Hz), 6.65 (2H, d, J= 8.8 Hz), 6.93 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.59 (1H, s), 8.68 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.71 (1H, s).

製造例 11

6-シアノ-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン

4-クロロ-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン(1.7 g)と3-フルオロ-4-ニトロフェノール(2.0 g)をクロルベンゼン(20 ml)に懸濁させ、6時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を留去して酢酸エチルを加え、固体を析出させた。得られた固体を濾取し、エーテルで洗った後 1N 水酸化ナトリウム水で洗い、さらに水洗して乾燥し、表記化合物を 1.55 g 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 3.38 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.44-4.47 (2H, m), 7.02 (1H, d, J= 5.2 Hz), 7.33-7.37 (1H, m), 7.69 (1H, dd, J=2.8 Hz, J=12 Hz), 7.72 (1H, s), 8.33 (1H, t, J= 8.8 Hz), 8.75 (1H, s), 8.88 (1H, d, J= 5.2 Hz).

製造例 12

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン

製造例 10と同様にして、製造例 11で得たニトロ体 (1.55 g) から、表記化合物を 1.23 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.38 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.42-4.44 (2H, m), 5.25-5.27 (2H, brd), 6.54 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 6.87-6.89 (2H, m), 7.10-7.14 (1H, m), 7.62 (1H, s), 8.72 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.74 (1H, s).

製造例 13

6-シアノー-7-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン

製造例 7 と同様にして得た 4-クロロ-6-シアノー-7-メトキシキノリン (0.35 g) と 4-ニトロフェノール (0.36 g)、2,6-ルチジン (0.25 ml) の混合物をオイルバスを用いて 170°C で加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。得られた残さを NH シリカゲル (富士シリシア化学) に付し、溶媒 (酢酸エチル-ヘキサン = 1-2) で溶出して濃縮し、表記化合物を 0.2 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.06 (3H, s), 6.87 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 7.54 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.65 (1H, s), 8.36 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.75 (1H, s), 8.84 (1H, d, $J=5.6$ Hz).

製造例 14

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノー-7-メトキシキノリン

製造例 10 と同様にして 6-シアノー-7-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン (0.2 g) から表記化合物を 0.17 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.06 (3H, s), 5.15-5.20 (2H, m), 6.46 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 6.66 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.93 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.56 (1H, s), 8.69 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.71 (1H, s).

製造例 15

6-シアノー-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン

製造例 7 と同様にして得た 4-クロロ-6-シアノー-7-メトキシキノリン (0.5 g) から製造例 13 と同様にして表記化合物を 0.33 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.07 (3H, s), 7.00 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.30-7.34 (1H, m), 7.65 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, $J=12$ Hz), 7.66 (1H, s), 8.30 (1H, t, $J=$

8.8 Hz), 8.72(1H, s), 8.87 (1H, d, J= 5.2Hz).

製造例 1 6

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-メトキシキノリン

製造例 1 0 と同様にして 6-シアノ-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン (0.32 g) から表記化合物を 0.24 g 得た。
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 4.06 (3H, s), 5.26 (2H, brs), 6.54 (1H, d, J= 5.2 Hz), 6.85-6.91 (2H, m), 7.11 (1H, dd, J= 2.0 Hz, J= 11.2 Hz), 7.59 (1H, s), 8.72 (1H, d, J= 5.2Hz), 8.73 (1H, s).

製造例 1 7

フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート

製造例 1 0 により得られた 4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン (3.354g, 10.0mmol) を窒素雰囲気下、ジメチルホルムアミド (35ml) に溶解後、氷水浴冷却し、ピリジン (2.43ml, 30.0mmol)、フェニル クロロホルメート (1.38ml, 11.0mmol) を順次加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に水 (40ml) を加えて析出した結晶をろ取した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別し、減圧濃縮して得られた結晶と先の結晶をあわせてヘキサン-酢酸エチル (5:1) に懸濁させ一晩攪拌した後、結晶をろ取し、減圧乾燥して淡褐色結晶として表記化合物 (4.334g, 9.52mmol, 95.2%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ(ppm): 3.53 (3H, s), 3.91 (2H, t, J=4.4Hz), 4.38 (2H, t, J=4.4Hz), 6.49 (1H, d, J=5.2Hz), 7.07 (1H, br), 7.17 -7.32 (5H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.8Hz), 8.67 (1H, d, J=5.6Hz), 8.70 (1H, s).

製造例 1 8

フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カーバメート

製造例 1 2 で得られた 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シ

アノー７ー（２ーメトキシエトキシ）キノリン(2500mg)をジメチルホルムアミド 20ml とピリジン 1.7ml に溶解し窒素気流下で 0℃に冷却した。ここにクロル炭酸フェニル 0.97ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。この反応液に酢酸エチル、水を加えて分配し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮し、3.7g の残査を得た。これをテトラヒドロフランに溶解した後、n-ヘキサンを加え、析出した固体を濾取して 2.2g(収率 67%)の表記化合物を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 3.36 (3H, s), 3.89-3.94 (2H, m), 4.34-4.39 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.6Hz), 7.01-7.06 (2H, m), 7.21-7.30 (4H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 7.49 (1H, s), 8.26 (1H, brs), 8.66 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=5.6Hz).

製造例 19

フェニル N- (4- (6-シアノー7-メトキシ-4-キノリル) オキシフェニル) カーバメート

製造例 14 で得た 4- (4-アミノフェノキシ) -6-シアノー7-メトキシキノリン(747mg) をジメチルホルムアミド 7ml とピリジン 0.34ml に溶解し窒素気流下で 0℃に冷却した。ここにクロル炭酸フェニル 0.34ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。この反応液に酢酸エチル、水を加えて、析出した固体を濾取して 590mg(収率 56%)の表記化合物を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 4.04 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.6Hz), 7.20-7.30 (5H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.62-7.68 (2H, m), 8.72 (1H, d, J=5.6Hz), 8.75 (1H, s), 10.4 (1H, brs).

製造例 20

6-クロロ-4- (4-ニトロフェノキシ) ピリミジン

4, 6-ジクロロピリミジン (750mg) を 4-ニトロフェノール (700mg) および水素化ナトリウム(60%) (200mg) のジメチルホルムアミド (13ml) 懸濁液に 0℃で加え、80℃で 1.5 時間加熱攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮。残さを NH シリカゲル (富士シリシア化学) に付し、溶媒 (酢酸エチル-ヘキサン

= 1 - 4) で溶出して濃縮し、表記化合物を 700 mg 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.08 (1H, d, J= 0.8 Hz), 7.30 -7.37 (2H, m), 8.32 -8.36 (2H, m), 8.60 (1H, d, J= 0.8 Hz).

製造例 2 1

4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - ヒドロキシキノリン - 6 - カルボニトリル

7 - ベンジルオキシ - 6 - シアノ - 4 - (3 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) キノリン 2.6 g にトリフルオロ酢酸 26 ml、チオアニソール 2.6 ml を加え、70℃ - 72℃ で 15 時間攪拌して室温に戻した後、反応系を濃縮し残査に飽和重曹水、メタノールを加えて析出した黄色の結晶を濾取した。乾燥後 2.61 g の結晶を得た。この結晶の一部 640 mg に鉄 950 mg、塩化アンモニウム 1.8 g、エタノール 10 ml、テトラヒドロフラン 10 ml、水 10 ml を加え 1 時間リフラックスして、反応系をセライト濾過し、濾液に酢酸エチル、水を加え分液抽出し、有機層を濃縮乾固して表記化合物 355 mg を得る。

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 5.22 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=5.8Hz), 6.80 -6.90 (2H, m), 7.08 (2H, d, J=12.0Hz), 8.60 -8.65 (2H, m), 11.60 (1H, brs)

製造例 2 2

フェニル 3 - メチルスルフォニルフェニルカルバメート

1 - アミノ - 3 - メチルチオベンゼン (1.27 ml, 10 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解させ、窒素雰囲気下、室温にてトリエチルアミン (1.46 ml, 10.5 mmol)、フェニル クロロフォルメート (1.32 ml, 10.5 mmol) を順次滴下し、一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去、減圧乾燥後、残査をジクロロメタン (50 ml) に溶解させ、氷水浴冷却下に 3 - クロロ過安息香酸 (4.93 g, 20 mmol) を徐々に加えた。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 1:1) で精製し、表記化合物 (2.545 g, 8.74 mmol, 87.4%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.07 (3H, s), 7.18 -7.29 (4H, m), 7.40 -7.44 (2H, m), 7.55 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.05 (1H, s).

製造例 2 3

4 - [(2, 2 -ジメチル - 4, 6 -ジオキソ - [1, 3] ジオキサン - 5 -イリデンメチル) -アミノ] - 2 -メトキシ -ベンゾニトリル

4 -アミノ - 2 -クロロベンゾニトリル (3 g) を 1 -メチル - 2 -ピロリドン (10 ml) に溶解し、ナトリウムメトキシド (2.12 g) を加えて 7 時間 100 °C で加熱攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎエチルアセテイトで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残さを NH シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶媒 (エチルアセテイト - n - ヘキサン = 1 - 2) で溶出し、アニリン体 (1.26 g) を得た。このアニリン体 (1.26 g) をエトキシメチレンメルドラム酸 (1.7 g) と伴にエタノール中加熱還流した。2 時間後析出した固体を濾取し、エタノールで洗った後乾燥して表記化合物 (1.9 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.66 (6H, s), 3.94 (3H, s), 7.21 -7.26 (1H, m), 7.46 -7.50 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.70 (1H, s).

製造例 2 4

7 -メトキシ - 4 -オキソ - 1, 4 -ジヒドロキノリン - 6 -カルボニトリル

製造例 4 5 7 - 3 と同様にして 4 - [(2, 2 -ジメチル - 4, 6 -ジオキソ - [1, 3] ジオキサン - 5 -イリデンメチル) -アミノ] - 2 -メトキシ -ベンゾニトリル (1.9 g) を加熱閉環し、表記化合物 (1.08 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.96 (3H, s), 6.02 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.06 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.30 (1H, s).

製造例 2 5

6 -メトキシカルボニル - 7 -メトキシ - 4 - (5 -インドリルオキシ) キノリン

メチル 4 -クロロ - 7 -メトキシキノリン - 6 -カルボキシレート (W O O

050405に記載, P. 34, 8.5 g, 33.77 mmol), 5-ヒドロキシインドール (7 g)、ジイソプロピルエチルアミン (8.9 ml、N-メチルピロリドン (8.9 ml) を混合し、130℃で5時間、ついで150℃で8時間加熱攪拌した。放冷後の溶液をシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル系) で生成した。得られた黄色油状物にエタノール、ジエチルエーテル、ヘキサンを加え、放置すると結晶析出した。これを濾取、ジエチルエーテル、ヘキサンで洗浄、吸引乾燥し、淡黄色結晶 (3.506 g, 10.06 mmol, 29.80%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.86 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.38 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.46 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.44-7.52 (4H, m), 8.60-8.65 (2H, m), 11.29 (1H, s).

製造例 26

7-(2-メトキシエトキシ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-6-キノリンカルボキシリックアシッド

WO 98 13350に記載の7-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-6-カルボニトリル (8.0 g) を用い、製造例 152-1と同様の操作を行い表記化合物 (6.3 g) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.33(3H, s), 3.71-3.73(2H, m), 4.21-4.22(2H, m), 6.28(1H, d, J=7.2Hz), 7.15(1H, s), 8.59(1H, d, J=7.2Hz), 8.40(1H, s)

[実施例]

実施例 1

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-ビリジル)プロボキシ)-4-キノリル)オキシフェニル-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例 87で合成したソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート (200 mg) をジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し、炭酸カリウム (130 mg, 0.9400 mmol), ヨウ化カリウム (3 mg), 1-クロロ-3-(4-ビリジル)プロパン (80 mg, 0.5159

mmol) を加え、80°Cで5時間30分加熱攪拌した。放冷後飽和食塩水を加えた後酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去、残さをNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-メタノール系)で精製した。得られた結晶をエタノールに懸濁させ、これをジエチルエーテルで希釈し、結晶を濾取、ジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として表記化合物(60 mg)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 2.17 (2H, d), 2.84 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.70 (3H, s), 4.28 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.51 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.22 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.29 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.35 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.57 (1H, s), 7.58 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.46 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.49 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.74 (1H, s), 8.76 (1H, s).

実施例2

N-(4-(6-シアノ-7-(4-ピコリルオキシ)-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例87で合成したソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート(100 mg)をジメチルホルムアミド(2 ml)に溶解し、炭酸カリウム(97 mg, 0.7018 mmol), ヨウ化カリウム(3 mg), 4-ピコリルクロリド(40 mg, 0.2462 mmol)を加え、80°Cで3時間加熱攪拌した。放冷後水を加えた後酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去、残さをNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-メタノール系)で精製した。得られた結晶をアセトンに懸濁させ、これをジエチルエーテルで希釈し、結晶を濾取、ジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として表記化合物(30 mg)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 3.70 (3H, s), 5.54 (2H, s), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.52 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.66 (1H, s), 8.55 (1H, brs), 8.63 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.72 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.81 (1H, brs), 8.82 (1H, s).

実施例 3

N-(4-(6-シアノ-7-(3-ピコリルオキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例 87 で合成したソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート(200 mg)を用いて実施例 2 と同様の反応を行い、表記化合物 (68 mg)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 3.70 (3H, s), 5.50 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.0 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.49 (2H, dd, J = 4.8 Hz, 7.6 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.74 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.49 (1H, s), 8.59 (1H, dd, J = 1.6, 4.8 Hz), 7.83-8.80 (3H, m).

実施例 4

N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (実施例 4-A)

N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (実施例 4-B)

実施例 90 で合成した N-(4-(6-シアノ-7-(2-クロロエトキシ)-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア(210 mg, 0.4403 mmol), を N、N-ジメチルホルムアミド (2.5 ml) に溶解し、炭酸カリウム (180 mg, 1.3209 mmol), ヨウ化カリウム (15 mg), 1H-1, 2, 3-トリアゾール (0.078 ml, 1.3209 mmol) を加え、60°Cで 20 分間、次いで 65°Cで 3 時間加熱攪拌した。放冷後テトラヒドロフラン、酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル・メタノール系) に付し、異性体分離を行った。低極性のものは得られた結晶をエタノールに懸濁させて洗浄、濾取、その後ジメチルスルホキシドに溶解、これをエタノールで希釈し結晶を析出させ、濾取、エタノール、次いでジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥することにより、高極性のもの

のは、得られた結晶をエタノールに懸濁させて洗浄、濾取、エタノール、次いでジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥することにより、それぞれ無色結晶として、低極性N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア(37 mg, 0.0703 mmol, 16.02 %), 高極性N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア(62 mg, 0.1182 mmol, 26.85 %)を得た。

低極性(実施例4-A)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 4.81 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.92 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.52 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.11 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (2H, dd, J = 5.0 Hz, 8.8 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.65 (1H, s), 7.80 (2H, s), 8.71 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.77 (1H, s), 8.86 (1H, s).

高極性(実施例4-B)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 4.72 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.93 (2H, t, J = 4.8 Hz), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.11 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.23 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (2H, dd, J = 4.4 Hz, 8.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.64 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.73 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.73 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.83 (1H, s).

実施例5

N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア(実施例5-A)

N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア(実施例5-B)

実施例91で合成したN-(4-(6-シアノ-7-(2-クロロエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア(300

mg, 0.6136 mmol), を用いて実施例 4 と同様の反応を行い、それぞれ無色結晶として、低極性 N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) エトキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル) ウレア(87 mg, 0.1652 mmol, 26.93 %), 高極性 N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) エトキシ)-4-キノリル) オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル) ウレア(83 mg, 0.1576 mmol, 25.69 %) を得た。

低極性 (実施例 5-A)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.70 (3H, s), 4.81 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.92 (2H, t, J = 5.0 Hz), 6.52 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.21 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.65 (1H, s), 7.80 (2H, s), 8.49 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.73 (1H, s).

高極性 (実施例 5-B)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.70 (3H, s), 4.72 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.93 (2H, t, J = 5.2 Hz), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.85 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.21 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.35 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.57 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.64 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.73 (1H, s), 8.75 (1H, s).

実施例 6

N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) エトキシ)-4-キノリル) オキシ-3-フルオロフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア (実施例 6-A)

N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) エトキシ)-4-キノリル) オキシ-3-フルオロフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア (実施例 6-B)

水素化ナトリウム (35 mg, 0.8774 mmol, 60 % in oil) を N、N-ジメチルホルムアミド (2.5 ml) に懸濁させ、氷冷下 1H-1,2,3-triazole 1H-1, 2, 3-トリアゾール(0.051 ml, 0.8774 mmol) 室温で完全に溶解するまで 15 分間攪拌

した。これにN-(4-(6-シアノ-7-(2-クロロエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア(225 mg, 0.4386 mmol), ヨウ化カリウム (10 mg)を加え、50℃で10時間加熱撹拌した。放冷後テトラヒドロフラン、酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン・酢酸エチル・メタノール系)に付し、異性体分離を行った。低極性のものは得られた結晶をジメチルスルホキシドに溶解、これをエタノールで希釈し結晶を析出させ、濾取、エタノール、次いでジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥することにより、高極性のものはさらにNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン・酢酸エチル系)で精製し、得られた結晶をエタノールに懸濁させて洗浄、これをヘキサンで希釈後濾取、ヘキサンで洗浄、吸引乾燥することにより、ピンク色結晶として低極性N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシ-3-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア(15 mg, 0.0275 mmol, 6.27%)を、また、無色結晶として高極性N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシ-3-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア(30 mg, 0.0550 mmol, 12.54%)を得た。

低極性(実施例6-A)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 4.82 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.92 (2H, t, J = 4.82 Hz), 6.63 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.05 (1H, m), 7.14 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.32 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.80 (2H, s), 8.11 (1H, m), 8.26 (1H, t, J = 9.6 Hz), 8.70 (1H, s), 8.75 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.99 (1H, s), 9.07 (1H, s).

高極性(実施例6-B)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 4.73 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.93 (2H, t, J = 5.2 Hz), 6.63 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.05 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.32 (1H, ddd, J = 2.8 Hz, 8.8 Hz, 11.6 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 2.8 Hz, 11.6 Hz), 7.66 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.11 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.26 (1H, t, J = 8.8

Hz), 8.74 (1H, s), 8.75 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.99 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.07 (1H, d, J = 2.2 Hz).

実施例 7

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例 87 で合成したソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート(100 mg) をジメチルホルムアミド (2.5 ml) に溶解し、炭酸カリウム (65 mg, 0.4690 mmol), 1-クロロ-3-(モルフォリン-4-イル)プロパン(38 mg, 0.2345 mmol, J. Am. Chem. Soc. 67, 736 (1945) に記載の方法で合成) を加え、80℃で 2 時間加熱攪拌した。放冷後飽和食塩水を加えた後酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去、残さを NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製した。得られた結晶を酢酸エチルに懸濁させ、これをジエチルエーテルで希釈し、結晶を濾取、ジエチルエーテル洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として表記化合物 (120 mg) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.99 (2H, m), 2.38 (4H, brs), 2.49 (2H, m), 3.57 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.70 (3H, s), 4.33 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.51 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.22 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.35 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.58 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.59 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.74 (1H, s), 8.75 (1H, s).

実施例 8

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例 7 と同様の操作により実施例 87 で合成したソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレートと 2-(3-クロロプロピル) 1, 2, 3-トリアゾールから表記化合物を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 2.41 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.29 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.68 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.52 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.54 (1H, s), 7.58 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.78 (2H, s), 8.49 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.74 (1H, s), 8.77 (1H, s).

実施例 9

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例 7 と同様の操作により実施例 8 7 で合成したソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレートと 1-(3-クロロプロピル)-1, 2, 3-トリアゾールから表記化合物を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 2.41 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.28 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.63 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.52 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (1H, s), 7.58 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.73 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.74 (1H, s), 8.77 (1H, s).

実施例 10

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-シアノキノリン(109mg, 0.325mmol)をトルエン(5ml)に加熱下に溶解後、4-フルオロフェニル イソシアネート(0.057ml, 0.488mmol)を加えて1時間加熱還流した。放冷後、析出した結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄、減圧乾燥し、白色結晶として表記化合物(148mg, 0.311mmol, 96.4%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.41-4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, t, J=9.0Hz), 7.23 (2H, d, J=9.0Hz), 7.46 (2H, q, J=4.8Hz), 7.57-7.62 (3H, m), 8.71-8.76 (3H, m), 8.82 (1H, s).

実施例 1 1

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-ピリジル)ウレア

フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (104mg, 0.228mmol) をジメチルスルホキシド (1ml) に溶解後、2-アミノピリジン (43mg, 0.457mmol) を加え、85℃にて3時間攪拌下に加熱した。放冷後、酢酸エチル、水を加えて分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別、減圧濃縮後、残渣に酢酸エチル-ヘキサンを加え、析出した結晶をろ取、減圧乾燥して、白色結晶として表記化合物 (86mg, 0.189mmol, 82.7%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75-3.78 (2H, m), 4.39-4.42 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 6.99 (1H, m), 7.18 (1H, d, J=8.4Hz), 7.26 (2H, d, J=9.2Hz), 7.56 (1H, d, J=8.4Hz), 7.62 (1H, s), 7.68-7.77 (3H, m), 8.26 (1H, d, J=5.2Hz), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.77 (1 H, s), 9.89 (1H, brs).

実施例 1 2

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(1, 3-チアゾール-2-イル)ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (106mg, 0.233mmol) から表記化合物 (37mg, 0.08mmol, 34.4%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=5.6Hz), 7.10 (1H, d, J=3.2Hz), 7.72 (1H, d, J=8.8Hz), 7.37 (1H, m), 7.57-7.67 (3H, m), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.77 (1H, s), 9.53 (1H, brs).

実施例 1 3

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-ヒドロキシフェニル)ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (117mg,

0.257mmol) から表記化合物 (52mg, 0.110mmol, 43.0%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.77-3.79 (2H, m), 4.41-4.43 (2H, m), 6.51 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.67 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.15-7.25 (3H, m), 7.57 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.62 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.70-8.76 (3H, m), 9.05 (1H, s).

実施例 14

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-メトキシフェニル)ウレア

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (120mg, 0.263mmol) から表記化合物 (50mg, 0.103mmol, 39.2%) を白色結晶として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 6.50-6.57 (2H, m), 6.93 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.14-7.19 (2H, m), 7.24 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.62 (1H, s), 8.69-8.73 (2H, m), 8.76 (1H, s), 8.80 (1H, s).

実施例 15

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-ヒドロキシフェニル)ウレア

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (102mg, 0.234mmol) から表記化合物 (25mg, 0.053mmol, 23.7%) を淡褐色結晶として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.36 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.79 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.00-7.06 (2H, m), 7.23 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.62 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.71 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.76 (1H, s), 9.31 (1H, brs).

実施例 16

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-ヒドロキシフェニル)ウレア

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2

ーメトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) カーバメート (108mg, 0.237mmol) から表記化合物 (78mg, 0.166mmol, 69.9%) を淡褐色結晶として得た。
¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76 - 3.79 (2H, m), 4.40 - 4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.6Hz), 6.69 - 6.85 (3H, m), 7.22 (2H, d, J=8.8Hz), 7.57 - 7.62 (3H, m), 7.99 (1H, d, J=8.0Hz), 8.34 (1H, br), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, s), 9.62 (1H, brs).

実施例 17

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (1H - 2 - イミダゾリル) ウレア

2 - アミノイミダゾール (132mg, 1.0mmol) をジメチルホルムアミド (2ml) と水 (1ml) の混合溶媒に溶解後、トリエチルアミン (0.42ml, 3.0mmol)、フェニルクロロホルメート (0.14ml, 1.1mmol) を室温にて加え、10 分間攪拌した。これに 4 - (4 - アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - シアノキノリン (168mg, 0.5mmol) を加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル (30ml) で希釈後、水 (10ml x 2)、飽和食塩水 (10ml) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: エタノール 95:5) により精製し、白色結晶として表記化合物 (20mg, 0.045mmol, 8.98%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76 - 3.79 (2H, m), 4.40 - 4.43 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 6.70 (1H, s), 7.24 (2H, d, J=8.8Hz), 7.57 - 7.67 (3H, m), 8.72 (1H, d, J=5.6Hz), 8.76 (1H, s).

実施例 18

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ウレア

4 - (4 - アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - シアノキノリン (106mg, 0.316mmol) から実施例 10 と同様の手法により、表記化合物 (136mg, 0.277mmol, 87.7%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76 - 3.79 (2H, m), 4.40 - 4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.04 (1H, m), 7.23 - 7.34 (3H, m), 7.57 - 7.62

(3H, m), 8.06 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=5.6Hz), 8.76 (1H, s), 9.16 (1H, s).

実施例 19

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-シアノフェニル)ウレア

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (109mg, 0.239mmol) から表記化合物 (38mg, 0.079mmol, 33.1%) を淡黄色結晶として得た。
¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.26 (2H, d, J=8.8Hz), 7.41 (1H, d, J=6.4Hz), 7.49 (1H, t, J=8.0Hz), 7.55-7.62 (3H, m), 7.68 (1H, dd, J=1.2, 8.8Hz), 7.97 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=6.4Hz), 8.76 (1H, s), 9.00 (1H, s), 9.05 (1H, s).

実施例 20

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-フルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-シアノキノリン (109mg, 0.325mmol) から実施例 10 と同様の手法により、表記化合物 (75mg, 0.159mmol, 48.8%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.01 (1H, m), 7.13 (1H, t, J=8.0Hz), 7.20-7.27 (3H, m), 7.55-7.63 (3H, m), 8.14 (1H, t, J=8.0Hz), 8.56 (1H, brs), 8.72 (1H, d, J=6.4Hz), 8.76 (1H, s), 9.22 (1H, s).

実施例 21

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-シアノキノリン (100mg, 0.298mmol) に対し、ジイソプロピルエチルアミン (0.057ml, 0.328mmol)、フェニル N-[3-(メチルスルフォニル)フェニル]カーバメート (96mg, 0.328mmol) を反応させ、実施例 34 と同様の手法により、表記化合

物 (120mg, 0.225mmol, 75.6%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO -d₆) δ (ppm) : 3.19 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=5.6Hz), 7.26 (2H, d, J=8.8Hz), 7.50 -7.69 (6H, m), 8.16 (1H, brs), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, s), 8.95 (1H, s), 9.15 (1H, s).

実施例 2 2

N - (4 - (6 -シアノ - 7 - (2 -メトキシエトキシ) - 4 -キノリル) オキシフェニル) - N' - (3 - (メチルスルファニル) フェニル) ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 (6 -シアノ - 7 - (2 -メトキシエトキシ) - 4 -キノリル) オキシフェニル) カーバメート (193mg, 0.424mmol) から表記化合物 (210mg, 0.420mmol, 98.9%) を白色結晶として得た。
¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 2.43 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.83 (1H, d, J=7.2Hz), 7.14-7.24 (4H, m), 7.48 (1H, s), 7.58 -7.61 (3H, m), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s), 9.62 (1H, s), 9.76 (1H, s).

実施例 2 3

N - (4 - (6 -シアノ - 7 - (2 -メトキシエトキシ) - 4 -キノリル) オキシフェニル) - N' - シクロプロピルウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 (6 -シアノ - 7 - (2 -メトキシエトキシ) - 4 -キノリル) オキシフェニル) カーバメート (195mg, 0.428mmol) から表記化合物 (145mg, 0.347mmol, 80.9%) を白色結晶として得た。
¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.4 (2H, brs), 0.63 (2H, d, J=6.8Hz), 2.53 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.42 (1H, s), 6.48 (1H, d, J=5.2Hz), 6.97 (2H, d, J=9.2Hz), 7.53 (2H, d, J=9.2Hz), 7.60 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.8Hz), 8.74 (1H, s).

実施例 2 4

N - (4 - (6 -シアノ - 7 - (2 -メトキシエトキシ) - 4 -キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 -フルオロ - 2 -ヒドロキシフェニル) ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 (6 -シアノ - 7 - (2

ーメトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) カーバメート (156mg, 0.343mmol) から表記化合物 (132mg, 0.270mmol, 78.9%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76 - 3.79 (2H, m), 4.40 - 4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.57 (1H, m), 6.62 (1H, m), 7.23' (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.62 (1H, s), 7.98 (1H, m), 8.12 (1H, s), 8.71 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 9.40 (1H, s), 10.47 (1H, s).

実施例 2 5

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ウレア
フェニル N - (4 (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カーバメート (200mg) と 2 - アミノチアゾール (85mg) とをジメチルホルムアミド 1ml に溶解し、ここにトリエチルアミン 0.12ml を加えて、90°C で 2 時間加熱攪拌した。放冷後に、水を加えて析出する個体を濾取し、これを酢酸エチルで洗浄して 110mg (収率 57%) の表記化合物を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 3.37 (3H, s), 3.75 - 3.80 (2H, m), 4.40 - 4.45 (2H, m), 6.63 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.16 - 7.20 (1H, m), 7.39 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.42 - 7.47 (1H, m), 7.64 (1H, s), 8.21 - 8.27 (1H, m), 8.74 - 8.76 (2H, m)

実施例 2 6

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - シクロプロピルウレア

実施例 2 5 と同様の手法により、フェニル N - (4 (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カーバメート (147mg, 0.310mmol) から表記化合物 (83mg, 0.190mmol, 61.3%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 0.40 (2H, br), 0.61 - 0.66 (2H, m), 2.53 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.76 - 3.79 (2H, m), 4.40 - 4.43 (2H, m), 6.58 (1H, d,

J=5.6Hz), 6.79 (1H, d, J=2.0Hz), 7.08 (1H, dd, J=2.0, 10.4Hz), 7.32 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 7.62 (1H, s), 8.18 -8.22 (2H, m), 8.71 -8.74 (2H, m).

実施例 2 7

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-シクロプロピルメチルウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (157mg, 0.345mmol) から表記化合物 (144mg, 0.333mmol, 96.6%) を白色結晶として得た。
¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.16-0.18 (2H, m), 0.39-0.43 (2H, m), 0.94 (1H, m), 2.97 (2H, t, J=6.4Hz), 3.36 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.22 (1H, m), 6.49 (1H, d, J=5.6Hz), 7.17 (2H, d, J=8.8Hz), 7.52 (2H, d, J=8.8Hz), 7.61 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s).

実施例 2 8

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルメチルウレア

実施例 2 5 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カーバメート (147mg, 0.310mmol) から表記化合物 (83mg, 0.190mmol, 61.3%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.16-0.18 (2H, m), 0.41-0.46 (2H, m), 0.94 (1H, m), 2.99 (2H, t, J=6.0Hz), 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.58 (1H, d, J=5.6Hz), 6.71 (1H, t, J=5.6Hz), 7.08 (1H, d, J=9.2Hz), 7.33 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.63 (1H, s), 8.24 (1H, t, J=9.2Hz), 8.38 (1H, s), 8.55 -8.59 (2H, m).

実施例 2 9

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ)-4-キノリルオキシ)-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-N-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア(100 mg, 0.2220 mmol)を用いて実施例7と同様の反応を行い、淡黄色結晶として表記化合物(35 mg, 0.0606 mmol, 27.30%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 1.99 (2H, m), 2.38 (4H, br s), 2.50 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.57 (4H, t, J = 4.6 Hz), 4.33 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.62 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.06 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.32 (1H, ddd, J = 2.8 Hz, 8.8 Hz, 11.6 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 2.8 Hz, 11.6 Hz), 7.61 (1H, s), 8.12 (1H, m), 8.27 (1H, dt, J = 2.0 Hz, 9.2 Hz), 8.74 (1H, s), 8.74 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.99 (1H, m), 9.07 (1H, m).

実施例 3 0

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリルオキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

ソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート(110mg, 0.252mmol)から実施例7と同様の手法により、表記化合物(69mg, 0.131mmol, 51.9%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 0.95 (6H, t, J=7.2Hz), 1.89-1.95 (2H, m), 2.44-2.49 (4H, m), 2.58-2.62 (2H, m), 4.31 (2H, t, J=6.0Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, t, J=8.4Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.44 -7.48 (2H, m), 7.56-7.57 (2H, m), 7.60 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 8.74 -8.76 (2H, m), 8.85 (1H, s).

実施例 3 1

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ)プロピル)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

6-シアノ-4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート(110mg, 0.252mmol)から実施例7と同様の手法により、表記化合物(73mg, 0.135mmol, 53.5%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 1.99 (2H, t, J=6.4Hz), 2.30-2.60 (6H,

m), 3.55-3.58 (4H, m), 4.31-4.34 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.23 (2H, d, J=9.2Hz), 7.44 -7.48 (2H, m), 7.57-7.60 (3H, m), 8.70-8.75 (3H, m), 8.82 (1H, s).

実施例 3 2

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (2 - ピリジル) ウレア

実施例 2 5 の方法と同様にしてフェニル N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カーバメート (250mg) と 2 - アミノピリジン (100mg) から表記化合物 210mg (収率 84%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 3.36 (3H, s), 3.75 -3.80 (2H, m), 4.39-4.45 (2H, m), 6.64 (1H, d, J=5.2Hz), 7.00-7.05 (1H, m), 7.15 -7.19 (1H, m), 7.37-7.47 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.50 -7.80 (1H, m), 8.25 -8.30 (1H, m), 8.31-8.37 (1H, m), 8.74 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, s), 9.87 (1H, s)

実施例 3 3

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (3 - (メチルスルファニル) フェニル) ウレア

実施例 2 5 の方法と同様にしてフェニル N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カーバメート (160mg) と 3 - (メチルチオ) アニリン (88mg) から表記化合物 100mg (収率 61%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 2.43 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.75 -3.80 (2H, m), 4.40 -4.45 (2H, m), 6.62 (1H, d, J=5.6Hz), 6.86 -6.89 (1H, m), 7.11-7.17 (2H, m), 7.20 -7.25 (1H, m), 7.37-7.43 (1H, m), 7.47 (1H, s), 7.63 (1H, s), 8.21 -8.28 (1H, m), 8.66 (1H, brs), 8.73-8.76 (2H, m), 9.11 -9.13 (1H, m)

実施例 3 4

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (3 - (メチルスルファニル) フェニル) ウレア

シー-2-フルオロフェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン(106mg)とフェニル N-(3-(メチルスルホニル)フェニル)カーバメート(96mg)をトルエン 5ml に加え、さらにジイソプロピルエチルアミン 0.06ml を加えて、3 時間加熱還流した。放冷後酢酸エチルを加え、析出した不溶物を濾過した。濾液を濃縮し得られた残渣をテトラヒドロフランで溶解し、ここにトルエンを加えて、析出した固体を濾取し、表記化合物 13mg(収率 8%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 3.20 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.75-3.80 (2H, m), 4.38-4.43 (2H, m), 6.63 (1H, d, J=5.2Hz), 7.14-7.17 (1H, m), 7.39-7.45 (1H, m), 7.51-7.61 (2H, m) 7.62-7.70 (2H, m), 8.16-8.27 (2H, m), 8.73-8.76 (3H, m), 9.47-9.49 (1H, m)

実施例 3 5

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシシー-2-フルオロフェニル)-N'-(2-フルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン(100mg)をトルエン 4.5ml に加え、加熱還流した。ここに 2-フルオロフェニルイソシアネート(0.05ml)を加え、1 時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、酢酸エチル/トルエン=1/1 で洗浄して表記化合物 100mg(収率 72%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ(ppm): 3.37 (3H, s), 3.75-3.80 (2H, m), 4.40-4.45 (2H, m), 6.62 (1H, d, 5.6Hz), 6.97-7.05 (1H, m), 7.11-7.18 (1H, m), 7.21-7.28 (1H, m), 7.38-7.45 (1H, m), 7.64 (1H, s), 8.14-8.20 (1H, m), 8.26-8.33 (1H, m), 8.73-8.76 (2H, m), 9.06 (1H, brs), 9.14 (1H, brs)

実施例 3 6

N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-メトキシキノリン(180mg)

をトルエン 5.5ml に加え、加熱還流した。ここに 2,4-ジフルオロフェニルイソシアネート (0.12ml) を加え、1 時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、酢酸エチル/トルエン=1/1 で洗浄して表記化合物 195mg (収率 70%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 4.05 (3H, s), 6.52 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.01-7.08 (1H, m), 7.21-7.34 (3H, m), 7.56-7.62 (3H, m), 8.02-8.10 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.72 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.76 (1H, s), 9.18 (1H, s) .

実施例 3 7

N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-フェニルウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-メトキシキノリン (148mg) をトルエン 5.5ml に加え、加熱還流した。ここにフェニルイソシアネート (0.08ml) を加え、1 時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、酢酸エチル/トルエン=1/1 で洗浄して表記化合物 150mg を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 4.05 (3H, s), 6.50-6.54 (1H, m), 6.96 (t, 1H, 7.2Hz), 7.23 (2H, d, J=9.2Hz), 7.27 (2H, d, J=7.2Hz), 7.44 (2H, d, J=7.2Hz), 7.56-7.62 (3H, m), 8.68-8.77 (3H, m), 8.83 (1H, brs).

実施例 3 8

N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(1-ブチル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-メトキシキノリン (150mg) をトルエン 2.5ml とアセトニトリル 2.5ml に加え、加熱還流した。ここに n-ブチル イソシアネート (0.12ml) を加え、1 時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、酢酸エチル/トルエン=1/1 で洗浄して表記化合物 110mg (収率 55%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 0.88 (3H, t, J=7.6Hz), 1.25-1.45 (4H, m), 3.04-3.11 (2H, m), 4.05 (3H, s), 6.13 (1H, t, J=5.6Hz), 6.49 (1H, d, J=5.6Hz), 7.16 (2H, d, J=9.2Hz), 7.52 (2H, d, J=9.2Hz), 7.58 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=5.6Hz), 8.75 (1H, s)

実施例 3 9N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノフェキシ)-6-シアノ-7-メトキシエトキシキノリン (150mg) をトルエン 5.0ml とアセトニトリル 2.5ml に加え、加熱還流した。ここに 4-フルオロフェニル イソシアネート (0.12ml) を加え、1 時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、酢酸エチル/トルエン=1/1 で洗浄して表記化合物 150mg (収率 68%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.05 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.6Hz), 7.08-7.14 (2H, m), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.43-7.49 (2H, m), 7.56-7.61 (3H, m), 8.71-8.76 (3H, m), 8.85 (1H, s)

実施例 4 0N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-ピリジル)ウレア

フェニル N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (150mg) と 2-アミノピリジン (69mg) とをジメチルスルフォキサイド 1ml に溶解し、80°C で 1.5 時間加熱攪拌した。放冷後に、水を加えて析出する個体を濾取し、これを酢酸エチルで洗浄して 82mg (収率 54%) の表記化合物を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.05 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.6Hz), 6.98-7.03 (1H, m), 7.26-7.30 (2H, m), 7.45-7.52 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.63-7.78 (3H, m), 8.25-8.30 (1H, m), 8.73 (1H, d, J=5.6Hz), 8.78 (1H, s), 9.59 (1H, s), 10.67 (1H, s)

実施例 4 1N-(4-(6-シアノ-7-メトキシエトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-ピリジル)ウレア

実施例 4 0 の方法と同様にして、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (100mg) と 3-アミノピリジン (46mg) から表記化合物 32mg (収率 32%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 4.05 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.22-7.34 (3H, m), 7.57-7.63 (3H, m), 7.91-7.96 (1H, m), 8.17-8.20 (1H, m), 8.59-8.63 (1H, m), 8.73 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, s), 8.91 (1H, brs), 9.00 (1H, brs).

実施例 4 2

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - メトキシエトキシ - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - ビリジル) ウレア

実施例 4 0 の方法と同様にして、フェニル N - (4 - (6 - シアノ - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシフェニル) カーバメート (150mg) と 4 - アミノビリジン (69mg) から表記化合物 45mg (収率 30%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 4.05 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 7.26 (2H, d, J=9.0Hz), 7.43 (2H, d, J=7.0Hz), 7.57-7.64 (3H, m), 8.35 (2H, d, J=7.0Hz), 8.71-8.77 (2H, m), 9.05 (1H, brs), 9.16 (1H, brs).

実施例 4 3

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア

ソジウム 6 - シアノ - 4 - (4 - ((4 - メトキシアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - キノリノレート (131mg) から、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 10mg を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.02-2.15 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.54 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.80 (3H, s), 4.28 (2H, t, J=7.4 Hz), 6.42 (1H, d, J=5.3 Hz), 6.80 (1H, brs), 6.90 (2H, d, J=9.3 Hz), 7.03 (1H, brs), 7.08 (2H, d, J=9.3 Hz), 7.28 (2H, d, J=9.3 Hz), 7.46 (1H, s), 7.48 (2H, d, J=9.3 Hz), 8.62 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.66 (1H, s)

実施例 4 4

N - [4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル] - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア

ソジウム 6 - シアノ - 4 - (4 - ((4 - メトキシアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - キノリノレート (145mg) から、実施例 7 と同様の手法に

より表記化合物 110mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.28 (6H, s), 2.76 (2H, t, $J=5.3$ Hz), 3.70 (3H, s), 4.37 (2H, t, $J=5.3$ Hz), 6.51 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 6.86 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.21 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.35 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.58 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.62 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.72 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 8.75 (2H, s)

実施例 4 5

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(1-ピロロジノ)プロボキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-(3-クロロプロボキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア (140 mg) をジメチルホルムアミドに溶解し、ピロリジン (163 μ l) を加え、80°C で6時間加熱攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮。残さをNHシリカゲル(富士シリシア化学)に付し、溶媒(酢酸エチル)で溶出し、さらに、溶媒(酢酸エチル-メタノール=10-1)で溶出して濃縮して表記化合物を31 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.67-1.73 (4H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 2.44-2.49 (4H, m), 2.61 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.72 (3H, s), 4.34 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 6.53 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 6.88 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.37 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.60 (1H, s), 7.61 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 8.63 (1H, brs), 8.73 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.76 (1H, s), 8.88 (1H, brs).

実施例 4 6

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(1-ビペリジノ)プロボキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

ソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート (156mg) から、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 67mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.30-1.57 (6H, m), 1.93-2.03 (2H, m), 2.31-2.53 (6H, m), 3.72 (3H, s), 4.33 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 6.52 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 6.87 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.38 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.57-7.63 (3H,

m), 8.53(1H, brs), 8.72 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.76(1H, s), 8.79(1H, brs)

実施例 4 7

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - (1 - ピロリジノ) エトキシ) - 4 - キノ
リル) オキシフェニル) - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア

ソジウム 6 - シアノ - 4 - (4 - ((4 - メトキシアニリノ) カルボニル) ア
ミノフェノキシ) - 7 - キノリノレート (188mg) から、実施例 7 と同様の手法に
より表記化合物 54mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.68-1.74(4H, m), 2.58-2.65(4H, m), 2.93(2H, t,
J=6.4 Hz), 3.72(3H, s), 4.40(2H, t, J=6.4 Hz), 6.53(1H, d, J=5.7 Hz), 6.88
(2H, d, J=9.1 Hz), 7.24 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.37 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.60 (2H,
d, J=9.1 Hz), 7.62(1H, s), 8.52(1H, s), 8.73 (1H, d, J=5.7 Hz), 8.77 (2H,
s)

実施例 4 8

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ) - 4 - キ
ノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア

ソジウム 6 - シアノ - 4 - (4 - ((4 - メトキシアニリノ) カルボニル) ア
ミノフェノキシ) - 7 - キノリノレート (134mg) から、実施例 7 と同様の手法に
より表記化合物 45mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.97(6H, t, J=7.8Hz), 1.88 -1.96(2H, m),
2.43-2.53(4H, m), 2.61(2H, t, J=7.8 Hz), 3.72(3H, s), 4.33(2H, t, J=7.8 Hz),
6.53(1H, d, J=5.2 Hz), 6.88 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.38
(2H, d, J=8.8 Hz), 7.53 -7.63(3H, m), 8.55(1H, s), 8.73 (1H, d, J=5.2 Hz),
8.76 (1H, s), 8.80(1H, s)

実施例 4 9

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ) - 4 - キ
ノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (2 , 4 - ジフルオロフェニ
ル) ウレア

ソジウム 6 - シアノ - 4 - (4 - ((2 , 4 - ジフルオロアニリノ) カルボニ
ル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - キノリノレート (100mg) から、

実施例 7 と同様の手法により表記化合物 35mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.94-2.01(2H, m), 2.43(2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.50(6H, s), 4.33(2H, t, $J=7.2$ Hz), 6.64(1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.04-7.46 (4H, m), 7.61 (1H, s), 8.09-8.34(2H, m), 8.74-8.78(2H, m), 9.06(1H, brs), 9.14 (1H, brs).

実施例 5.0

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

ソジウム 6-シアノ-4-(4-((2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-キノリノレート (95mg) から、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 43mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.97(6H, t, $J=7.8$ Hz), 1.88-1.98(2H, m), 2.45-2.52(4H, m), 2.61(2H, t, $J=7.8$ Hz), 4.33(2H, t, $J=7.8$ Hz), 6.63(1H, d, $J=5.9$ Hz), 7.03-7.45(4H, m), 7.60 (1H, s), 8.09-8.17(1H, m), 8.28(1H, t, $J=11.5$ Hz), 8.74-8.78(2H, m), 9.03(1H, brs), 9.11(1H, brs).

実施例 5.1

N-(4-(6-シアノ-7-(4-(ジメチルアミノ)ブトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-(4-クロロブトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア (120 mg) をジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、50%ジメチルアミン水溶液 (93 μ l) を加え、70°Cで5時間加熱攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮。得られた残さをNHシリカゲル (富士シリシア化学) 付し、溶媒 (酢酸エチル-メタノール=10-1) で溶出し、濃縮した。得られた固体をテトラヒドロフランを用いメルクのシリカゲルに付し、テトラヒドロフラン、酢酸エチルで不純物を溶出した後、溶媒 (テトラヒドロフラン-メタノール-トリエチルアミン=10-1-1、酢酸エチル-メタノール-トリエチルアミン=10-1-1) で溶出して濃縮し、固体として表記化合物を10 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.71-1.78 (2H, m), 1.82-1.91 (2H, m), 2.42 (6H, s), 2.64-2.72 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.33 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 6.54 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 6.88 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.37 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.60 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.61 (1H, s), 8.64 (1H, brs), 8.73 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.78 (1H, s), 8.91 (1H, brs).

実施例 5 2

N-(4-(6-シアノ-7-(4-モルホリノブトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例 5 1と同様にN-(4-(6-シアノ-7-(4-クロロブトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア (110 mg) から表記化合物を11 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.65-1.77 (2H, m), 1.84-1.93 (2H, m), 2.32-2.48 (6H, m), 3.51-3.66 (4H, m), 3.72 (3H, s), 4.33 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 6.53 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 6.88 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.24 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.37 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.60 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.61 (1H, s), 8.57 (1H, brs), 8.73 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.78 (1H, s), 8.82 (1H, brs).

実施例 5 3

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(1-(4-エチル)ピペラジノ)プロボキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例 5 1と同様にして、N-(4-(6-シアノ-7-(3-クロロプロボキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア (150 mg) から表記化合物を16 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.98 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.91-2.06 (2H, m), 2.26-2.48 (12H, m), 3.72 (3H, s), 4.33 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 6.53 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 6.88 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.37 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.59 (1H, s), 7.60 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.58 (1H, brs), 8.73 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.76 (1H, s), 8.83 (1H, brs).

実施例 5 4

N-(4-(6-シアノ-7-(2-(4-モルホリノ)エトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

ソジウム 6-シアノ-4-(4-((2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-キノリノレート (200 mg) ウレアから実施例7と同様な手法により、表記化合物を10 mg得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.56 (4H, t, J= 4.4 Hz), 2.83 (2H, t, J= 5.6 Hz), 3.59 (4H, t, J= 4.4 Hz), 4.43 (2H, t, J= 5.6 Hz), 6.64 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.04-7.10 (1H, m), 7.14-7.19 (1H, m), 7.30-7.36 (1H, m), 7.42 (1H, dd, J= 2.8 Hz, J= 12 Hz), 7.66 (1H, s), 8.10-8.16 (1H, m), 8.28 (1H, t, J= 9.2 Hz), 8.75 (1H, s), 8.76 (1H, d, J= 5.2 Hz), 9.02 -9.05 (1H, m), 9.09-9.13 (1H, m).

実施例 5 5

N-(4-(6-シアノ-7-(3-シアノプロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

実施例7と同様にして、ソジウム 6-シアノ-4-(4-((2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-キノリノレート (300 mg) から表記化合物を15 mg得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.14-2.21 (2H, m), 2.73 (2H, t, J= 7.2 Hz), 4.38 (2H, t, J= 6.4 Hz), 6.65 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.04 -7.11 (1H, m), 7.15-7.19 (1H, m), 7.31-7.37 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J= 2.8 Hz, J= 11.6 Hz), 7.67 (1H, s), 8.10-8.16 (1H, m), 8.29 (1H, t, J= 9.2 Hz), 8.77 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.79 (1H, s), 9.03-9.06 (1H, m), 9.11-9.14 (1H, m).

実施例 5 6

N-(4-6-シアノ-7-(2-(メチルチオ)エトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

実施例7と同様にして、ソジウム 6-シアノ-4-(4-((2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-キノリノレート (130 mg) から表記化合物を95 mg得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.25 (3H, s), 2.99 (2H, t, J= 6.0 Hz), 4.49 (2H,

t, J= 6.0 Hz), 6.64 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.04 -7.11 (1H, m), 7.15 -7.19 (1H, m), 7.30-7.37 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J= 2.4 Hz, J= 11.6 Hz), 7.66 (1H, s), 8.09-8.17 (1H, m), 8.29 (1H, t, J= 9.2 Hz), 8.76 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.77 (1H, s), 9.01-9.05 (1H, m), 9.09-9.13 (1H, m).

実施例 5 7

N - (4 - (6 -シアノ-7 - (2 - (メチルスルホニル) エトキシ) - 4 -キノリル) オキシ-2 -フルオロフェニル) - N' - (2, 4 -ジフルオロフェニル) ウレア

N - (4 - 6 -シアノ-7 - (2 - (メチルチオ) エトキシ-4 -キノリル) オキシ-2 -フルオロフェニル) - N' - (2, 4 -ジフルオロフェニル) ウレア (8 4 m g) をメタノール (1 m l) と塩化メチレン (5 m l) の混合溶媒に溶解し、0 °C 攪拌下メタ-過安息香酸を2等量加え、30分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出して有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残さをNHシリカゲル (富士シリシア化学) に付し、溶媒 (酢酸エチル-ヘキサン= 10 - 1) で溶出して濃縮し、表記化合物を21 m g 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.02 (3H, s), 3.79 (2H, t, J= 4.8 Hz), 4.67 (2H, t, J= 4.8 Hz), 6.67 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.04 -7.10 (1H, m), 7.15 -7.19 (1H, m), 7.31-7.34 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J= 2.8 Hz, J= 12 Hz), 7.73 (1H, s), 8.10 -8.16 (1H, m), 8.28 (1H, t, J= 9.2 Hz), 8.79 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.81 (1H, s), 9.02-9.05 (1H, m), 9.11-9.14 (1H, m).

実施例 5 8

N - (4 - (6 -シアノ-7 - (2 - (メチルチオ) エトキシ) - 4 -キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 -フルオロフェニル) ウレア

実施例 7 と同様にして、ソジウム 6 -シアノ-4 - (4 - ((2, 4 -ジフルオロアニリノ) カルボニル) アミノ-3 -フルオロフェノキシ) - 7 -キノリノレート (3 0 0 m g) から表記化合物を112 m g 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.25 (3H, s), 2.99 (2H, t, J= 6.0 Hz), 4.49 (2H, t, J= 6.0 Hz), 6.54 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.13 (2H, t, J= 8.8 Hz), 7.25 (2H,

d, J= 8.8 Hz), 7.46-7.51 (2H, m), 7.61 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.65 (1H, s), 8.74 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.78 (1H, s), 8.82 (1H, brs), 8.91 (1H, brs).

実施例 5 9

N-(4-(6-シアノ-7-(2-(メチルスルホニル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

実施例 5 6 と同様にして N-(4-(6-シアノ-7-(2-(メチルチオ)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (100 mg) から表記化合物を 11 mg 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.20 (3H, s), 3.79 (2H, t, J= 5.6 Hz), 4.69 (2H, t, J= 5.6 Hz), 6.57 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.13 (2H, t, J= 8.8 Hz), 7.25 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.46-7.52 (2H, m), 7.62 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.72 (1H, s), 8.76 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.82 (1H, s), 8.90 (1H, brs), 8.99 (1H, brs).

実施例 6 0

N-(4-(6-クロロ-5, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア

実施例 1 0 と同様にして、4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-クロロ-5, 7-ジメトキシキノリン (235 mg) と 2, 4-ジフルオロフェニル イソシアネートから表記化合物を 173 mg 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.93 (3H, s), 4.07 (3H, s), 6.67 (1H, d, J= 5.2 Hz), 6.91-6.96 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.03-7.09 (1H, m), 7.20 (1H, dd, J= 2.8 Hz, J= 8.0 Hz), 7.30-7.37 (1H, m), 8.08-8.20 (2H, m), 8.69 (1H, d, J= 5.2 Hz), 9.01 (1H, brd, J= 2.0 Hz), 9.04 (1H, brd, J= 2.0 Hz).

実施例 6 1

N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア

実施例 1 0 と同様にして、4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-メトキシキノリン (238 mg) と 2, 4-ジフルオロフェニル イソシアネートから表記化合物を 130 mg 得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.08 (3H, s), 6.64 (1H, d, J= 5.2 Hz), 7.04 -7.10

(1H, m), 7.15-7.19(1H, m), 7.31-7.37 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J= 2.8 Hz, J= 12 Hz), 7.63 (1H, s), 8.13 (1H, dt, J= 6.4 Hz, J= 9.2 Hz), 8.29 (1H, t, J= 9.2 Hz), 8.77 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.78 (1H, s), 9.05 (1H, brs), 9.13 (1H, brs).

実施例 6 2

N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例 10と同様にして、4-アミノ(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-メトキシキノリン(170 mg)と4-メトキシフェニル イソシアネートから表記化合物を55 mg得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 3.72 (3H, s), 4.07 (3H, s), 6.54 (1H, d, J= 5.2 Hz), 6.88 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.24 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.37 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.60 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.61 (1H, s), 8.62 (1H, brs), 8.74 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.78 (1H, s), 8.87 (1H, brs).

実施例 6 3

N-(4-(6-シアノ-7-(2-(4-モルホリノ)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例 7と同様にして、ソジウム 6-シアノ-4-(4-(4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレートから表記化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 2.50-2.55 (4H, m), 2.87 (2H, t, J= 5.6 Hz), 3.57 (4H, t, J= 4.4 Hz), 3.60 (3H, s), 4.38 (2H, t, J= 5.6 Hz), 6.85 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.02 (1H, s), 7.06 (1H, d, J= 5.2 Hz), 7.21 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.36 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J= 8.8 Hz), 8.65 (1H, s), 8.68 (1H, brs), 8.73 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.92 (1H, brs)

実施例 6 4

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-シクロヘキシルウレア

実施例 10と同様にして、4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-

(2-メトキシエトキシ)キノリン (60 mg) とシクロヘキシルイソシアネートから表記化合物を 25 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.12-1.24 (3H, m), 1.26-1.38 (2H, m), 1.51-1.59 (1H, m), 1.63-1.72 (2H, m), 1.78-1.86 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.42-3.52 (1H, m), 3.78-3.80 (2H, m), 4.42-4.44 (2H, m), 6.18 (1H, brd, $J=8.0$ Hz), 6.50 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.18 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.53 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.63 (1H, s), 8.55 (1H, brs), 8.72 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.77 (1H, s).

実施例 65

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-フェニルウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン (600 mg) をトルエン (15 ml) に懸濁させ加熱還流し、溶解したところでフェニル イソシアネート (292 μ l) を滴下して 30 分間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、エーテル、酢酸エチルで洗い、乾燥して表記化合物を 760 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.38 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.42-4.45 (2H, m), 6.54 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 6.98 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.24-7.31 (4H, m), 7.47 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.62 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.64 (1H, s), 8.74 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.79 (1H, s), 8.85 (1H, brs), 8.99 (1H, brs).

実施例 66

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン (352 mg) をトルエン (20 ml) に懸濁し、加熱還流して溶解した後 2,4-ジフルオロフェニル イソシアネート (236 μ l) を滴下し、30 分間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、エーテル、酢酸エチルで洗い、乾燥して表記化合物を 380 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.38 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.42-4.46 (2H, m), 6.64 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.04-7.11 (1H, m), 7.15-7.19 (1H, m), 7.31-7.37 (1H,

m), 7.43 (1H, dd, J= 2.8 Hz, J= 8.0 Hz), 7.66 (1H, s), 8.13 (1H, dt, J= 6 Hz, J= 9.2 Hz), 8.28 (1H, t, J= 9.2Hz), 8.76 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.77 (1H, s), 9.05 (1H, brs), 9.13 (1H, brs).

実施例 6 7

N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N'- (メトキシフェニル) ウレア

実施例 10と同様にして、4- (4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) -6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) キノリン (620 mg) と4-メトキシフェニル イソシアネートから表記化合物を570 mg得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.38 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.43-4.45 (2H, m), 6.63 (1H, d, J= 5.2 Hz), 6.89 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.13 -7.17 (1H, m), 7.37 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.41 (1H, dd, J= 2.8 Hz, J= 11.6 Hz), 7.65 (1H, s), 8.28 (1H, t, J= 8.8 Hz), 8.60 (1H, brs), 8.76 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.77 (1H, s), 8.94 (1H, brs).

実施例 6 8

N- (4- (6-シアノ-7- (メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシフェニル) -N'- (4-メトキシフェニル) ウレア

実施例 10と同様にして、4- (4-アミノフェノキシ) -6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) キノリン (890 mg) と4-メトキシフェニル イソシアネートから表記化合物を450 mg得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.42 (2H, m), 6.51 (1H, d, J= 5.6 Hz), 6.86 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.35 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.62 (1H, s), 8.53 (1H, brs), 8.71 (1H, d, J= 5.6 Hz), 8.76 (1H, s), 8.80 (1H, brs).

実施例 6 9

N- ((4-ピリミジル) オキシフェニル) -N'- (4-メトキシフェニル) ウレア

6-クロロ-4- (4-ニトロフェノキシ) ピリミジン (300 mg) の酢酸

エチル (10 ml) -メタノール (10 ml) の混合溶媒溶液に水酸化パラジウム (20 mg) を加え、常圧の水素雰囲気下室温で13時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮して残さをNHシリカゲル (富士シリシア化学) に付した。溶媒 (酢酸エチル-ヘキサン=1-2) で溶出して濃縮し、4-(4-アミノフェノキシ) ピリミジン (70 mg) を得た。実施例10と同様にして、得られた4-(4-アミノフェノキシ) ピリミジン (70 mg) と4-メトキシフェニル イソシアネートから表記化合物を107 mg得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.72 (3H, s), 6.87 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.09 (1H, dd, J= 1.6 Hz, J= 5.6 Hz), 7.12 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.36 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.51 (2H, d, J= 8.8 Hz), 8.56 (1H, s), 8.66 (1H, d, J= 5.6 Hz), 8.74 -8.76 (2H, m).

実施例70

N-(4-(6-シアノ-7-(3-メトキシカルボニルプロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例7と同様にして、ソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレートから表記化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.09 (2H, tt, J= 6.4 Hz, J= 6.4 Hz), 2.56 (2H, t, J= 6.4 Hz), 3.62 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.31 (2H, t, J= 6.4 Hz), 6.52 (1H, d, J= 5.2 Hz), 6.86 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.35 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.57 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.59 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.72 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.74 (1H, s), 8.75 (1H, s).

実施例71

N-(4-(6-シアノ-7-(3-カルボキシプロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-(3-メトキシカルボニルプロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア (100 mg) をメタノール (16 ml) と2N水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) の混合溶媒に加え、80℃で35分間加熱攪拌した。反応液を濾過し、ついで5N塩

酸水溶液 1.2 ml を加えた。析出した固体を濾取し、メタノールついでエーテルで洗浄し目的物 50 mg を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.05 (2H, tt, $J=6.4$ Hz, $J=6.4$ Hz), 2.47 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.70 (3H, s), 4.31 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 6.52 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 6.86 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.22 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.35 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.57 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.59 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.71 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.75 (1H, s), 8.76 (1H, s).

実施例 7 2

N-(4-(6-シアノ-7-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

実施例 7 と同様にして、ソジウム 6-シアノ-4-(4-(4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレートから表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.54-3.57 (4H, m), 3.72 (3H, s), 3.87-3.90 (2H, m), 4.41-4.45 (2H, m), 4.62-4.65 (1H, m), 6.54 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 6.87 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.24 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.38 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.60 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.64 (1H, s), 8.62 (1H, brs), 8.74 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.78 (1H, s), 8.87 (1H, brs).

実施例 7 3

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリルオキシ)フェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア

N-4-((6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシ)フェニル-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア (119mg, 0.25mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (8.8mg, 0.015mmol, 6.0%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.95 (6H, t, $J=7.2$ Hz), 1.87-1.95 (2H, m), 2.40-2.70 (6H, m), 3.18 (3H, s), 4.29-4.33 (2H, m), 6.51 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.25 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.49-7.68 (6H, m), 8.16 (1H, brs), 8.71 (1H, d,

J=5.2Hz), 8.75 (1H, s), 9.02 (1H, brs), 9.21 (1H, brs).

実施例 7 4

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア

N-4-((6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシ)フェニル-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア (119mg, 0.25mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (81mg, 0.135mmol, 53.7%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.95-2.04 (2H, m), 2.34-2.60 (6H, m), 3.18 (3H, s), 3.54-3.60 (4H, m), 4.30-4.36 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.25 (2H, d, J=8.8Hz), 7.50-7.68 (6H, m), 8.16 (1H, s), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s), 8.95 (1H, s), 9.15 (1H, s).

実施例 7 5

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア

ソジウム 4-(4-((アニリノカルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-シアノ-7-キノリノレート (210mg, 0.50mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (70mg, 0.137mmol, 27.5%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.95 (6H, t, J=7.2Hz), 1.85-1.95 (2H, m), 2.40-2.55 (4H, m), 2.60 (2H, t, J=6.8Hz), 4.31 (2H, t, J=6.0Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.96 (1H, m), 7.22-7.30 (4H, m), 7.45 (2H, d, J=8.0Hz), 7.56-7.61 (3H, m), 8.70-8.72 (2H, m), 8.75 (1H, s), 8.84 (1H, s).

実施例 7 6

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-フェニルウレア

ソジウム 4-(4-((アニリノカルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-シアノ-7-キノリノレート (105mg, 0.25mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (67mg, 0.128mmol, 51.0%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.92-2.02 (2H, m), 2.35-2.57 (6H, m), 3.55-3.57 (4H, m), 4.30-4.34 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.6Hz), 6.96 (1H, t, J=7.2Hz), 7.22-7.30 (4H, m), 7.45 (2H, d, J=7.6Hz), 7.58-7.61 (3H, m), 8.69-8.72 (2H, m), 8.75 (1H, s), 8.83 (1H, s).

実施例 7 7

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(1H-[d]イミダゾール-2-イル)ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (101mg, 0.222mmol) から表記化合物 (71mg, 0.14mmol, 64.7%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.75-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 7.04-7.07 (2H, m), 7.26 (2H, d, J=8.8Hz), 7.34-7.37 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.73 (2H, d, J=8.8Hz), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.77 (1H, s).

実施例 7 8

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-キノリニル)ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (100mg, 0.220mmol) から表記化合物 (70mg, 0.134mmol, 60.9%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.38-2.43 (2H, m), 2.81-2.85 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.75-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.76 (1H, d, J=8.4Hz), 7.16 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 7.22 (2H, dd, J=8.8Hz), 7.30 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 7.62 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 8.75 (2H, s), 9.95 (1H, s).

実施例 7 9

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-アセトアミドフェニル)ウレア

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシフェニル) カーバメート (100mg, 0.220mmol) から表記化合物 (100mg, 0.197mmol, 89.6%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.00 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.35 (2H, d, J=8.8Hz), 7.46 (2H, d, J=8.8Hz), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 7.62 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, s), 8.77 (1H, s), 9.80 (1H, s).

実施例 80

N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシフェニル) -N'- (3-アセトアミドフェニル) ウレア

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシフェニル) カーバメート (100mg, 0.220mmol) から表記化合物 (95mg, 0.186mmol, 84.9%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.02 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.6Hz), 7.15 -7.20 (3H, m), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.59 (2H, d, J=8.8Hz), 7.62 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.7 1-8.76 (4H, m), 9.90 (1H, s).

実施例 81

N- (4- (6-シアノ-7-ベンジルオキシ-4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N'- (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア

N- (2, 4-ジフルオロフェニル) -N'- (2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) ウレア (227 mg, 0.8058 mmol), 4-クロロ-6-シアノ-7-ベンジルオキシキノリン (250 mmol, 0.8482 mmol) を用いて実施例 86 の別法と同様に反応を行い、放冷、抽出、洗浄後溶媒を減圧留去し、得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁させて洗浄後濾取した。これをテトラヒドロフランに溶解し、シリカゲル濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁させて洗浄後濾取し、ジエチルエーテル洗浄、吸引乾燥後、淡褐色結晶として表記化合物 (70 mg, 0.1295 mmol, 16.07 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 5.45 (2H, s), 6.63 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.05 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.29-7.46 (5H, m), 7.54 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.71 (1H, s), 8.11 (1H, dt, $J = 6.0$ Hz, 9.2 Hz), 8.27 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.74 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.77 (1H, s), 8.99 (1H, s), 9.07 (1H, s).

実施例 8.2

$N-(4-(7-(\text{ベンジルオキシ})-6-\text{シアノ}-4-\text{キノリル})\text{オキシフェニル}-N'-(2-\text{チアゾリル})\text{ウレア}$

4-(4-アミノフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-シアノキノリン (2.61 g, 7.10 mmol) 及びフェニル $N-(2-\text{チアゾリル})$ カーバメート (1.88 g, 8.54 mmol) から実施例 3.4 と同様の手法により、表記化合物 (3.19 g, 6.46 mmol, 91 %) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 5.47 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.36-7.58 (6H, m), 7.65 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.72 (1H, s), 8.74 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.80 (1H, s), 9.18 (1H, s).

実施例 8.3

$N-(4-(6-\text{シアノ}-7-\text{ヒドロキシ}-4-\text{キノリル})\text{オキシフェニル})-N'-(2-\text{チアゾリル})\text{ウレア}$

実施例 8.2 で得られた $N-(4-(7-(\text{ベンジルオキシ})-6-\text{シアノ}-4-\text{キノリル})\text{オキシフェニル}-N'-(2-\text{チアゾール})\text{ウレア}$ (3.09 g, 7.66 mmol) をトリフルオロ酢酸 (25 ml)、チオアニソール (4.50 ml, 38.3 mmol) に溶解させた後、65°C にて 15 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残査に 5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液とジエチルエーテルを加えて攪拌し、析出した結晶をろ取、水、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧乾燥した。粗生成物をヘキサン-酢酸エチル混合溶媒に懸濁させソニケーションし、結晶をろ取、ジエチルエーテルで洗浄後、室温にて通風乾燥し、黄色結晶として表記化合物 (1.94 g, 4.80 mmol, 63 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 6.44 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 7.42 (1H,

s), 7.64 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.65 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.68 (1H, s), 9.14 (1H, s).

実施例 8 4

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ) - 4 - キノリルオキシ) フェニル - N' - (2 - チアゾリル) ウレア

実施例 8 3 で得られた N - (4 - (6 - シアノ - 7 - ヒドロキシ - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (2 - チアゾリル) ウレア (101 mg, 0.250 mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (26 mg, 0.0503 mmol, 20 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 1.05 (6H, t, J = 7.2 Hz), 2.03-2.12 (2H, m), 2.58 (4H, q, J = 7.2 Hz), 2.71 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.28 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.47 (1H, d, J = 5.3 Hz), 6.92 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.47 (1H, s), 7.67 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.65 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.67 (1H, s).

実施例 8 5

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (4 - モルホリノ) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (2 - チアゾリル) ウレア

実施例 8 3 で得られた N - (4 - (6 - シアノ - 7 - ヒドロキシ - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (2 - チアゾリル) ウレア (101 mg, 0.250 mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (19 mg, 0.0358 mmol, 14 %) を無色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 2.08-2.16 (2H, m), 2.46-2.52 (4H, m), 2.62 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.70-3.76 (4H, m), 4.30 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.47 (1H, d, J = 5.3 Hz), 6.92 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.48 (1H, s), 7.67 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.66 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.69 (1H, s).

実施例 8 6

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - ベンジルオキシ - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア

4-アミノ(4-アミノフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-シアノキノリン(1.0g)にトルエン(60ml),アセトニトリル(30ml)を加え、リフラックスして溶解させた後、リフラックス下で4-メトキシフェニル イソシアネート(0.53ml)を加えた。1時間リフラックス下撹拌した後さらに4-メトキシフェニル イソシアネート(0.30ml)を加えた。さらにリフラックス下で40分間撹拌し、室温に戻した。析出した結晶を濾取しトルエン-アセトニトリル=1:1 混合溶媒にて洗浄し表記化合物を淡褐色結晶として得た(0.60g)。洗浄液から析出した結晶を濾取しさらに表記化合物を淡褐色結晶として得た(0.20g)。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.73 (3H, s), 5.98 (2H, s), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 6.89 (2H, d, J=9.3Hz), 7.24 (2H, d, J=9.3Hz), 7.33 -7.65 (9H, m), 7.72 (1H, s), 8.74 (1H, d, J=5.2Hz), 8.82 (1H, s), 8.89 (1H, brs), 9.19 (1H, brs).

実施例 86-2

N-(4-(6-シアノ-7-ベンジルオキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

N-(4-ヒドロキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア(4.25 g, 16.46 mmol)に1-メチルピロリドン(3.4 ml)、ジイソプロピルエチルアミン(3.6 ml, 20.78 mmol)を加え、130℃で加熱撹拌し、完全に溶解させた後、4-クロロ-6-シアノ-7-ベンジルオキシキノリン(5.10 g, 17.32 mmol)を加え、130℃で1.5時間、150℃で1時間撹拌した。ジイソプロピルエチルアミン(1.2 ml, 6.93 mmol)を追加しさらに1時間撹拌した。放冷後テトラヒドロフラン、酢酸エチルを加え、飽和重曹水、次いで飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をジエチルエーテル・ヘキサン、アセトニトリル・ジエチルエーテル・ヘキサン、メタノール、ジメチルスルフォキシド・水で順次洗浄した。こうして得られた結晶をテトラヒドロフランに溶解し、シリカゲル濾過(シリカゲル 200 cc)し、テトラヒドロフラン 3000 ml で流し、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をジエチルエーテル、アセトニトリル、ジエチルエーテル:エタノール=5:1で順次洗浄、吸引乾燥し、褐色結晶として表記化合物(3.70 g, 7.1627 mmol, 43.52 %)を得た。

実施例 8 7

ソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-メトキシアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート

N-(4-(6-シアノ-7-ベンジルオキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア(12.2g)にトリフルオロ酢酸(122ml)、チオアニソール(11.7ml)を加え 50℃にて終夜攪拌し、さらに 40℃にて 2 4 時間攪拌した。原料消失を確認後反応系を減圧濃縮しテトラヒドロフラン、飽和重曹水を加え、析出する黄結晶を濾取、減圧乾燥し表記化合物を得た(6.8g)。さらに濾液にエーテルを加え、析出した黄結晶を濾取、減圧乾燥し表記化合物を得た(2.0g)。
¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.72 (3H, s), 6.56 (1H, d, J=6.1Hz), 6.88 (2H, d, J=8.7Hz), 7.23 (2H, d, J=8.7Hz), 7.37 (2H, d, J=8.7Hz), 7.44 (1H, s), 7.60 (2H, d, J=8.7Hz), 8.57 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=6.1Hz), 8.70 (1H, s), 8.82 (1H, s).

実施例 8 8

ソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート

4-(4-アミノフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-シアノキノリン(7.776g, 21.2mmol)をトルエン(400ml)とアセトニトリル(200ml)の混合溶媒に溶解後、4-フルオロフェニル イソシアネート(3.68ml, 31.7mmol)を加え、120℃にて 1 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残査をテトラヒドロフラン(150ml)に懸濁させた後、ヘキサン(150ml)を加えてソニケーションし、析出した結晶をろ取し、減圧乾燥して淡褐色結晶としてN-(4-(7-(ベンジルオキシ)-6-シアノ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア(9.81g, 19.4mmol, 91.9%)を得た。これをトリフルオロ酢酸(100ml)、チオアニソール(9.13ml, 77.7mmol)に窒素雰囲気下に溶解させた後、60℃にて 12 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残査にテトラヒドロフラン(50ml)を加えた後、1 N水酸化ナトリウム水溶液(150ml)を加え、さらに水(150ml)を加えて攪拌し、析出した結晶をろ取、水、ジエチルエーテル、酢酸エチルで洗浄し、70℃にて乾燥して黄色結晶として表記化合物(3.646g,

8.36mmol, 43.0%) を得た。

negative ESI-MS 413 (M-Na)⁻

実施例 8 9

ソジウム 6-シアノ-4-(4-(2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル)
アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-キノリノレート

実施例 8 1 で得た 7-ベンジルオキシ体 (1.1 g) とトリフルオロ酢酸 (10 ml)、チオアニソール (1 ml) の混合物をオイルバスを用い、16 時間、63~67 °C で加熱攪拌した。反応終了後、反応液を濃縮して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した固体を濾取した。得られた固体を水、エーテル、酢酸エチルで洗い、乾燥して表記化合物を定量的に得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.54 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.04-7.10 (1H, m), 7.14-7.17 (1H, m), 7.31-7.36 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J=2.8 Hz, J=12 Hz), 7.44 (1H, s), 8.10-8.16 (1H, m), 8.27 (1H, t, J=8.8 Hz), 8.67 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.99-9.03 (1H, m), 9.07-9.11 (1H, m).

実施例 9 0

N-(4-(6-シアノ-7-(2-クロロエトキシ)-4-キノリル)オキシ
フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (400 mg, 0.9166 mmol) をジメチルホルムアミド (5.0 ml) に溶解し、1-ブロモ-2-クロロエタン (0.12 ml, 1.4479 mmol)、炭酸カリウム (200 mg, 1.4479 mmol) を加え、55 °C で 4 時間加熱攪拌した。放冷後テトラヒドロフラン、酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、残さを NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル・メタノール系) に付した。得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁させ、ヘキサンで希釈し、結晶を濾取、ヘキサン洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として表記化合物 (331 mg, 0.6941 mmol, 75.72 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.07 (2H, t, J=5.2 Hz), 4.59 (2H, t, J=5.2 Hz), 6.54 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.12 (2H, t, J=9.0 Hz), 7.24 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 7.59 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.65 (1H, s),

8.72 (1H, s), 8.73 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.78 (1H, s), 8.82 (1H, s).

実施例 9.1

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - クロロエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - ヒドロキシ - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア (500 mg, 1.1725 mmol) を用いて実施例 9.0 と同様の方法により、黄色結晶として表記化合物 (501 mg, 1.0247 mmol, 87.39 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 3.70 (3H, s), 4.06 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.59 (2H, t, J = 5.0 Hz), 6.53 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.22 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.35 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.58 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.65 (1H, s), 8.55 (1H, m), 8.73 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.78 (1H, m), 8.88 (1H, s).

実施例 9.2

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - クロロエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ウレア

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - ヒドロキシ - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (2, 4 - ジフルオロフェニル) ウレア (300 mg, 0.6661 mmol) を用いて実施例 9.0 と同様の方法により、淡黄色結晶として表記化合物 (227 mg, 0.4426 mmol, 66.45 %) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm) : 4.07 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.59 (2H, t, J = 5.0 Hz), 6.64 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.06 (1H, m), 7.16 (1H, m), 7.32 (1H, ddd, J = 2.8 Hz, 8.8 Hz, 11.6 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 2.8 Hz, 11.6 Hz), 7.67 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.12 (1H, m), 8.27 (1H, dt, J = 4.0 Hz, 9.2 Hz), 8.76 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.77 (1H, s), 8.97-9.09 (1H, m).

実施例 9.3

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (4 - クロロブトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - ヒドロキシ - 4 - キノリル) オキシフェニル)

—N'—(4-メトキシフェニル)ウレア(200mg)と炭酸カリウム(65mg)、1-ブロモ-4-クロロブタン(81 μ l)をジメチルホルムアミド(3ml)に懸濁し、1時間50分加熱攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、NHシリカ(富士シリシア化学)を通し、酢酸エチルで洗い込み、濾液を濃縮。得られた固体をエーテルで洗い、乾燥して表記化合物を110mg得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.96-2.00 (4H, m), 3.72 (3H, s), 3.77-3.80 (2H, m), 4.33-4.37 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.88 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.62 (1H, s), 8.65 (1H, brs), 8.73 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.77 (1H, s), 8.90 (1H, brs).

実施例 9 4

N—(4—(6—シアノ—7—(3—クロロプロポキシ)—4—キノリル)オキシフェニル)—N'—(4—メトキシフェニル)ウレア

N—(4—(6—シアノ—7—ヒドロキシ—4—キノリル)オキシフェニル)—N'—(4—メトキシフェニル)ウレア(500mg)と1-クロロ-3-ヨードプロパン(188 μ l)から実施例93と同様な手法により、表記化合物を310mg得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.28-2.35 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.86-3.90 (2H, m), 4.41-4.45 (2H, m), 6.54 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.88 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.61 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.65 (1H, s), 8.66 (1H, brs), 8.74 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.79 (1H, s), 8.91 (1H, brs).

実施例 9 5

N—(4—(7—(ベンジルオキシ)—6—シアノ—4—キノリル)オキシフェニル)—N'—(3—(メチルスルホニル)フェニル)ウレア

4—(4—アミノフェノキシ)—7—(ベンジルオキシ)—6—シアノキノリン(919mg, 2.5mmol)をジメチルスルホキシド(10ml)に溶解後、フェニル N—(3—(メチルスルホニル)フェニル)カーバメート(801mg, 2.75mmol)を加え、85℃にて2時間加熱した。反応液を酢酸エチルで希釈後、1N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)、水(20mlx2)、飽和食塩水(10ml)で洗浄し、無水硫酸ナト

リウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、ろ液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル (30ml) に懸濁させた後、ヘキサン (30ml) を加えてソニケーションし、析出した結晶をろ取し、減圧乾燥して淡褐色結晶として表記化合物 (1.43g, 2.5mmol, 定量的) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.18 (3H, s), 5.44 (2H, s), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.24 (2H, d, J=8.8Hz), 7.37 (1H, d, J=8.0Hz), 7.44 (2H, t, J=7.2Hz), 7.45-7.69 (8H, m), 8.16 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 8.78 (1H, s), 9.12 (1H, s), 9.31 (1H, s).

実施例 9 6

N - (4 - (7 - (ベンジルオキシ) - 6 - シアノ - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - フェニルウレア

4 - (4 - アミノフェノキシ) - 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - シアノキノリン (919mg, 2.5mmol) およびフェニル イソシアネート (0.298ml, 2.75 mmol) を用い、実施例 10 と同様の手法により、淡褐色結晶として表記化合物 (1.126g, 2.3mmol, 92.5%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 5.45 (2H, s), 6.53 (1H, dd, J=1.6, 5.2Hz), 6.96 (1H, dd, J=6.0, 7.2Hz), 7.23 (2H, d, J=7.6Hz), 7.27 (2H, dd, J=7.2, 7.6Hz), 7.37 (1H, d, J=7.2Hz), 7.42-7.47 (4H, m), 7.54 (2H, d, J=8.0Hz), 7.60 (2H, dd, J=1.2, 8.8Hz), 7.70 (1H, s), 8.71 (1H, dd, J=1.6, 5.2Hz), 8.78 (1H, d, J=1.2Hz), 8.88 (1H, brs), 9.02 (1H, brs).

実施例 9 7

N - (4 - ((6 - シアノ - 7 - ヒドロキシ - 4 - キノリル) オキシ) フェニル) - N' - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) ウレア

N - (4 - (7 - (ベンジルオキシ) - 6 - シアノ - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) ウレア (1.43g, 2.5mmol) をトリフルオロ酢酸 (10ml)、チオアニソール (1.17ml, 10mmol) に窒素雰囲気下で溶解させた後、65°C にて 19 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (30ml) と酢酸エチル (50ml) を加えて攪拌し、析出した結晶をろ取、水、酢酸エチルで洗浄し、減圧乾燥した。ろ液の有機層を

分取し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して黄色結晶状の残渣を得た。これと先の結晶をあわせて酢酸エチル (40ml) に懸濁させソニケーションし、結晶をろ取、ジエチルエーテルで洗浄後、60℃にて乾燥して黄色結晶として表記化合物 (862mg, 1.8mmol, 72.7%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.18 (3H, s), 6.43 (1H, d, J=5.2Hz), 7.22-7.25 (3H, m), 7.43 (1H, s), 7.48-7.68 (5H, m), 8.16 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5.2Hz), 8.67 (1H, s), 9.36 (1H, s), 9.55 (1H, s).

実施例 9 8

ソジウム 4-(4-((アニリノカルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-シアノ-7-キノリノレート

N-(4-(7-(ベンジルオキシ)-6-シアノ-4-キノリル)オキシフェニル-N'-フェニルウレア (1.126g, 2.31mmol) から、実施例 8 7と同様の手法により、黄色結晶として表記化合物 (811mg, 1.94mmol, 83.8%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 6.26 (1H, d, J=5.2Hz), 6.96 (1H, m), 7.18-7.29 (5H, m), 7.45 (2H, d, J=8.4Hz), 7.57 (2H, d, J=8.0Hz), 8.50-8.51 (2H, m), 8.74 (1H, s), 8.86 (1H, s).

実施例 9 9

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-フェニルウレア

実施例 1 0と同様にして、4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリンとフェニル イソシアネートから表記化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.38 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.42-4.45 (2H, m), 6.64 (1H, d, J= 5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J= 7.2 Hz), 7.15-7.19 (1H, m), 7.31 (2H, t, J= 7.2 Hz), 7.42 (1H, dd, J=2.8 Hz, J=12 Hz), 7.48 (2H, d, J= 7.2 Hz), 7.66 (1H, s), 8.28 (1H, t, J= 8.8 HZ), 8.72 (1H, brs), 8.76 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.78(1H, s), 9.15(1H, brs).

実施例 1 0 0

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキ

シ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

実施例10と同様にして、4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリンと4-フルオロフェニルイソシアネートから表記化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 3.38 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.42-4.45 (2H, m), 6.64 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.12-7.18 (3H, m), 7.42 (1H, dd, J=2.8 Hz, J=12 Hz), 7.46-7.51 (2H, m), 7.65 (1H, s), 8.25 (1H, t, J=9.2 Hz), 8.71 (1H, brs), 8.76 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.77 (1H, s), 9.18 (1H, brs).

実施例101

N-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N'-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)ウレア (実施例101-A)

N-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-N'-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)ウレア (実施例101-B)

実施例11と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (100mg, 0.220mmol) から表記化合物混合物 (77.5mg, 0.157mmol, 71.4%) を白色結晶として得た。

上記化合物 (実施例101-A) と (実施例101-B) の混合物

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=5.6Hz), 6.99-7.62 (6H, m), 7.82 (2/5H, s), 7.91 (3/5H, s), 8.08 (3/5H, s), 8.13 (2/5H, s), 8.59-8.79 (5H, m), 12.26 (3/5H, s), 12.29 (2/5H, s).

実施例102

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ウレア

実施例11と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2

ーメトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) カーバメート (100mg, 0.220mmol) から表記化合物 (104.2mg, 0.204mmol, 93.0%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40 -4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.81 (2H, s), 7.22 (2H, d, J=8.0Hz), 7.31 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.0Hz), 7.62 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.71 -8.76 (3H, m), 10.41 (1H, s), 10.50 (1H, s).

実施例 103

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) ウレア

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) カーバメート (100mg, 0.220mmol) から表記化合物 (101mg, 0.197mmol, 89.9%) を灰白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.37 (3H, s), 3.76 -3.39 (2H, m), 4.40 -4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.91 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.17 (1H, d, J=8.4Hz), 7.24 (2H, d, J=8.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.8Hz), 7.62 (1H, s), 8.71 -8.77 (3H, m), 8.81 (1H, s), 11.53 (1H, s).

実施例 104

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) ウレア

実施例 11 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) カーバメート (100mg, 0.220mmol) から表記化合物 (111mg, 0.217mmol, 98.8%) を灰白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 3.37 (3H, s), 3.76 -3.79 (2H, m), 4.40 -4.43 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.99 (1H, d, J=8.4Hz), 7.07 (1H,

dd, J=2.0, 8.4Hz), 7.24 (2H, d, J=8.8Hz), 7.56-7.63 (4H, m), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.74 (1H, s), 8.76 (1H, s), 8.82 (1H, s), 11.46 (1H, s).

実施例 105

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-インドリル)ウレア

実施例 11と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カーバメート (100mg, 0.220mmol) から表記化合物 (69mg, 0.135mmol, 61.7%) を灰白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.45 (2H, s), 3.76-3.79 (2H, s), 4.40-4.43 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.72 (1H, d, J=8.4Hz), 7.17 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 7.22 (2H, d, J=8.8Hz), 7.37 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 7.62 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 8.74 (1H, s), 8.75 (1H, s), 10.23 (1H, s).

実施例 106

N-(4-(6-シアノ-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

ソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-キノリノレート (109mg, 0.250mmol) から実施例 7と同様の手法により、表記化合物 (64mg, 0.135mmol, 54.2%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.97 (2H, t, J=6.0Hz), 3.63 (2H, m), 4.34 (2H, t, J=6.0Hz), 4.63 (1H, t, J=5.2Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.44-7.47 (2H, m), 7.57-7.60 (3H, m), 8.70-8.75 (3H, m), 8.82 (1H, s).

実施例 107

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(メチルスルファニル)プロポキシ)-4-キノリルオキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

ソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)ア

ミノフェノキシ) - 7-キノリノレート (109mg, 0.250mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (37mg, 0.074mmol, 29.5%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.08-2.12 (5H, m), 2.69 (2H, t, J=7.2Hz), 4.36 (2H, t, J=6.0Hz), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 7.57-7.60 (3H, m), 8.71-8.76 (3H, m), 8.82 (1H, s).

実施例 108

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)-4-キノリルオキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

ソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ) - 7-キノリノレート (109mg, 0.250mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (70mg, 0.131mmol, 52.4%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.27 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.21-3.37 (2H, m), 4.41 (2H, t, J=6.4Hz), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 7.57-7.61 (3H, m), 8.71-8.73 (2H, m), 8.77 (1H, s), 8.82 (1H, s).

実施例 109

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(2-オキソテトラヒドロ-1H-1-ピロリル)プロポキシ)-4-キノリルオキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

ソジウム 6-シアノ-4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ) - 7-キノリノレート (109mg, 0.250mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (11.2mg, 0.021mmol, 8.3%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.93 (2H, m), 2.03 (2H, t, J=6.0Hz), 2.19 (2H, t, J=8.0Hz), 3.37-3.42 (4H, m), 4.27 (2H, t, J=6.0Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.44-7.48 (2H, m),

7.55 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 8.70 -8.73 (2H, m), 8.75 (1H, s), 8.82 (1H, s).

実施例 1 1 0

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 2 - イソインドリル) プロボキシ) - 4 - キノリルオキシ) フェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

ソジウム 6 - シアノ - 4 - (4 - ((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - キノリノレート (436mg, 1.00mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (416mg, 0.692mmol, 69.2%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 2.17 (2H, t, J=5.6Hz), 3.84 (2H, t, J=6.4Hz), 4.32 (2H, t, J=6.0Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.23 (2H, d, J=9.2Hz), 7.44 -7.48 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 7.78-7.84 (4H, m), 8.69-8.73 (3H, m), 8.82 (1H, s).

実施例 1 1 1

N - (3 - (6 - シアノ - 4 - (3 - フルオロ - 4 - ((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - キノリル) オキシプロピル) メタンスルホンアミド

ソジウム 6 - シアノ - 4 - (3 - フルオロ - 4 - ((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - キノリノレート (114mg, 0.25mmol) から実施例 7 と同様の手法により、表記化合物 (73mg, 0.129mmol, 51.3%) を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO -d₆) δ (ppm): 2.02 (2H, t, J=6.4Hz), 2.91 (3H, s), 3.20 (2H, q, J=6.4Hz), 4.34 (2H, t, J=6.4Hz), 6.62 (1H, d, J=5.2Hz), 7.12 -7.38 (4H, m), 7.40 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.44 -7.48 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.24 (1H, t, J=9.2Hz), 8.62 (1H, d, J=2.0Hz), 8.74 (1H, s), 8.75 (1H, s), 9.09 (1H, s).

実施例 1 1 2

4 - (4 - ((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 10 で得られた N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (360mg, 0.762mmol) をジメチルスルホキシド (4.5ml) に溶解させ、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5ml) を加え、80℃にて 60 分間攪拌下に加熱した。反応液を氷水浴冷却し、2 N 塩酸 (3.75ml) を加えて中和し、さらに水 (21ml) で希釈して析出した粗結晶をろ取した。これをエタノール (20ml) に懸濁させソニケーションし、結晶をろ取後減圧乾燥し、表記化合物 (214mg, 0.436mmol, 57.3%) を灰白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.34 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.38-4.41 (2H, m), 6.46 (1H, d, J=5.6Hz), 7.11 (2H, d, J=8.8Hz), 7.23 (2H, d, J=8.4Hz), 7.46 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 7.80 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.6Hz), 8.75 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.83 (1H, s).

実施例 113

7-(2-メトキシエトキシ)-4-(4-((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 12 で得られた N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(1,3-チアゾール-2-イル)ウレア (409mg, 0.886mmol) から実施例 112 と同様の手法により、表記化合物 (181mg, 0.377mmol, 42.6%) を灰白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.35 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.39-4.42 (2H, m), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (1H, br s), 7.26 (2H, d, J=8.8Hz), 7.37 (1H, d, J=3.2Hz), 7.55 (1H, s), 7.62 (2H, d, J=8.8Hz), 7.80 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.78 (1H, s), 9.10 (1H, s).

実施例 114

4-4-((アニリノカルボニル)アミノ)-3-フルオロフェノキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 99 で得られた N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-フェニルウレア (106mg,

0.224mmol)から実施例112と同様の手法により、表記化合物(21mg, 0.043mmol, 19.1%)を褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.35 (3H, s), 3.78-3.81 (2H, m), 4.39-4.42 (2H, m), 6.55 (1H, d, J=5.2Hz), 6.98 (1H, t, J=7.6Hz), 7.13 (1H, d, J=8.4Hz), 7.29 (2H, t, J=7.6Hz), 7.39 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 7.45 (2H, d, J=8.4Hz), 7.56 (1H, s), 7.82 (2H, brs), 8.25 (1H, m), 8.63 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, s), 9.06 (1H, s).

実施例115

4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例39で得られたN-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア(391mg, 0.913mmol)から実施例112と同様の手法により、表記化合物(201mg, 0.450mmol, 49.2%)を灰白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.02 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.24 (2H, d, J=8.8Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.8Hz), 7.75 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.68-8.70 (2H, m), 8.85 (1H, s), 8.95 (1H, s).

実施例116

4-(4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例23で得られたN-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-シクロプロピルウレア(150mg, 0.358mmol)から実施例112と同様の手法により、表記化合物(71mg, 0.163mmol, 45.4%)を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.40-0.44 (2H, m), 0.62-0.66 (2H, m), 2.43-2.48 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.80-3.83 (2H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 6.43-6.46 (2H, m), 7.18 (2H, d, J=8.8Hz), 7.53-7.67 (3H, m), 7.81 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.6Hz), 8.79 (1H, s).

実施例 1 1 7

N-4-((6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-
(1, 3-チアゾール-2-イル)ウレア

実施例 3 6 と同様の手法により、4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-メトキシキノリン (291mg, 1.0mmol) と 2-フェノキシカルバモイルアミノ-1, 3-チアゾール (264mg, 1.2mmol) から表記化合物 (390mg, 0.934mmol, 93.4%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.05 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (1H, br), 7.27 (2H, d, J=8.8Hz), 7.37 (1H, d, J=3.2Hz), 7.59 (1H, s), 7.62 (2H, d, J=8.8Hz), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.77 (1H, s), 9.12 (1H, s).

実施例 1 1 8

7-メトキシ-4-(4-((1, 3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)
アミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 7 で得られた N-4-((6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ)フェニル-N'-(1, 3-チアゾール-2-イル)ウレア (354mg, 0.848mmol) から実施例 1 1 2 と同様の手法により、表記化合物 (195mg, 0.448mmol, 52.8%) を灰白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.02 (3H, s), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 7.10 (1H, br), 7.25 (2H, d, J=8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=3.6Hz), 7.50 (1H, s), 7.62 (2H, d, J=8.8Hz), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz), 8.67 (1H, s), 9.45 (1H, s).

実施例 1 1 9

4-(4-((2, 4-ジフルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロ
フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 6 1 で得られた N-(4-(6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア (118mg, 0.254mmol) から実施例 1 1 2 と同様の手法により、表記化合物 (36mg, 0.448mmol, 29.4%) を淡桃色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.02 (3H, s), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.06

(1H, m), 7.12 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.39 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.51 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.11 (1H, m), 8.25 (1H, t, J=9.2Hz), 8.65 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.99 (1H, s), 9.06 (1H, s).

実施例 1 2 0

N-4-((6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ)フェニル-N'-シクロプロピルウレア

実施例 3 6 と同様の手法により、4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-メトキシキノリン (381mg, 1.308mmol) から表記化合物 (293mg, 0.783mmol, 59.8%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.40-0.44 (2H, m), 0.62-0.67 (2H, m), 2.53-2.58 (1H, m), 4.07 (3H, m), 6.44 (1H, d, J=2.0Hz), 6.51 (1H, d, J=5.6Hz), 7.19 (2H, d, J=8.8Hz), 7.56 (2H, d, J=8.8Hz), 7.60 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.73 (1H, d, J=5.6Hz), 8.77 (1H, s).

実施例 1 2 1

4-(4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 2 0 で得られた N-4-((6-シアノ-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ)フェニル-N'-シクロプロピルウレア (279mg, 0.745mmol) から実施例 1 1 2 と同様の手法により、表記化合物 (79mg, 0.201mmol, 26.9%) を灰白色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.40-0.43 (2H, m), 0.62-0.64 (2H, m), 2.42-2.45 (1H, m), 4.02 (3H, s), 6.42-6.44 (2H, m), 7.16 (2H, d, J=8.0Hz), 7.49 (1H, s), 7.53 (2H, d, J=8.0Hz), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5.6Hz), 8.67 (1H, s).

実施例 1 2 2

N-(4-(5, 6-ジメチル-4-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-5, 6-ジメチル-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン (16mg) (0.8ml)、アセトニトリル (0.5ml) にリフラス

クス下で溶解させた後、4-フルオロフェニル イソシアネート (7.9 μ M) を加えた。1時間攪拌して室温にもどして反応系を濃縮して残渣にジエチルエーテルを加えて結晶化させ濾取した。結晶をジエチルエーテルにて洗浄し、表題化合物 (5mg) を得た。

MS m/z 392(M + H)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.29(3H, s), 2.31(3H, s), 7.00 -7.16 (4H, m), 7.38-7.50 (4H, m), 8.10(1H, s), 8.50(2H, s), 11.75(1H, s)

中間体は以下のように合成した。

製造例 1 2 2 - 1

4 - (ニトロフェノキシ) - 5, 6 - ジメチル - 7 H - ピロロ[2, 3 - d] - ピリミジン

Journal of Medicinal Chemistry, 1996, Vol. 39, No. 12, 2285 - 2292 に記載された 4 - クロロ - 5, 6 - 7 H - ピロロ[2, 3 - d] - ピリミジン (88mg) にパラ - ニトロフェノール (121mg)、炭酸カリウム (133mg) ジメチルホルムアミド (1ml) を加え 135-140°C にて 72 時間攪拌した。室温に戻した後水を加え、テトラヒドロフラン、酢酸エチルの混合溶液にて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した後濃縮乾固した。得られた結晶をジエチルエーテルにて洗浄し、表題化合物 (90mg) を得た。

MS m/z 285(M + H)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.28(3H, s), 2.32(3H, s), 7.50(2H, d, J=9.5 Hz), 8.20(1H, s), 8.30(2H, d, J=9.5 Hz), 11.98(1H, s)

製造例 1 2 2 - 2

4 - (アミノフェノキシ) - 5, 6 - ジメチル - 7 H - ピロロ[2, 3 - d] - ピリミジン

上記中間体合成法により合成した 4 - (ニトロフェノキシ) - 5, 6 - ジメチル - 7 H - ピロロ[2, 3 - d] - ピリミジン (80mg) に鉄粉 (0.1g)、塩化アンモニウム (0.2g)、エタノール (4ml)、水 (1ml) を加え 75-82°C にて 1.5 時間攪拌した。反応系を室温に戻した後テトラヒドロフラン (3ml)、酢酸エチル (3ml) を加えセライト濾過し、濾液を分液して有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナト

リウムにて乾燥後減圧濃縮乾固して、ジエチルエーテルにて洗浄し、表題化合物 (22mg) を得た。

MS m/z 255(M + H)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.27(3H, s), 2.29(3H, s), 4.90 -5.00 (2H, m), 6.52-6.88 (4H, m), 8.06(1H, s), 11.66(1H, s)

実施例 1 2 3

4 - (4 - (3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - オン - 3 - イル) フェニルオキシ) - 6, 7 - ジメトキシキノリン

6, 7 - ジメトキシ - 4 - (4 - (2 - アミノフェニル) メチルアミノフェニルオキシ) キノリン (40 mg, 0.0996 mmol) をジメチルホルムアミド (0.5 ml) に溶解し、1, 1' - カルボニルジイミダゾール (19 mg, 0.1196 mmol) を加え、70°C で 8 時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、反応液をテトラヒドロフランで希釈し、これに水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラム (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、ヘキサン-ジエチルエーテルで再結晶し、無色結晶として標題化合物 (3 mg, 0.0070 mmol, 7.05 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 4.06 (6H, s), 4.89 (2H, s), 6.57 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.87 (1H, brs), 7.03 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.23 (3H, m, covered by CDCl_3), 7.44 (1H, s), 7.48 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.55 (1H, s), 8.52 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

中間体は以下のように合成した。

製造例 1 2 3 - 1

6, 7 - ジメトキシ - 4 - (4 - (2 - ニトロフェニルメチルイミノ) フェニルオキシ) キノリン

6, 7 - ジメトキシ - 4 - (4 - アミノフェニルオキシ) キノリン (500 mg, 1.6873 mmol) をテトラヒドロフラン (64 ml) に溶解し、2 - ニトロベンズアルデヒド (320 mg, 2.1091 mmol), 酢酸 (0.58 ml) を加えた後、ソジウム トリアセトキシボロヒドリド (720 mg, 3.3746 mmol) を加え、室温で 11 時間 30 分攪拌した。水、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸

マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をヘキサン-ジエチルエーテルで洗浄し、濾取、ヘキサン洗浄、室温にて吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (453 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 4.06 (6H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.44 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.65 (1H, dd, J = 7.6, 8.0 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.33 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.51 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.01 (1H, s).

製造例 1 2 3-2

6, 7-ジメトキシ-4-(4-(2-ニトロフェニルメチルアミノ)フェニルオキシ)キノリン

6, 7-ジメトキシ-4-(4-(2-ニトロフェニルメチルイミノ)フェニルオキシ)キノリン (200 mg, 0.4657 mmol) にテトラヒドロフラン (2 ml), エタノール (2 ml), クロロホルム (1 ml) を加えて加熱し完全に溶解させ、ソジウムボロヒドリド (35 mg, 0.9314 mmol) を加え、1時間30分加熱還流した。室温まで冷却後水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残さをNHシリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、黄色油状物として標題化合物 (151 mg, 0.3500 mmol, 75.15 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 4.04 (6H, s), 4.46 (1H, brs), 4.76 (2H, d, J = 4.8 Hz), 6.42 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.40 (1H, s), 7.47 (1H, dd, J = 7.2, 7.2 Hz), 7.57 (1H, s), 7.62 (1H, dd, J = 7.2, 7.6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.10 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.45 (1H, d, J = 5.2 Hz).

製造例 1 2 3-3

6, 7-ジメトキシ-4-(4-(2-アミノフェニルメチルアミノ)フェニルオキシ)キノリン

6, 7-ジメトキシ-4-(4-(2-ニトロフェニルメチルアミノ)フェニルオキシ)キノリン (150 mg, 0.35 mmol) をエタノール (2.8 ml), 水 (0.7 ml) に溶解し、鉄粉 (78 mg, 1.4 mmol), 塩化アンモニウム (150 mg, 2.8 mmol) を加

え、1時間加熱還流した。室温まで冷却後テトラヒドロフラン、水で反応液を希釈し、不要物を濾去した。濾液を減圧留去後、した。残さをシリカゲルカラム（酢酸エチル系）で精製し、得られたアモルファスをヘキサン、酢酸エチルで固化させ、得られた結晶をヘキサン-酢酸エチルで洗浄、濾取、ヘキサン洗浄、室温にて吸引乾燥後、乳白色結晶として標題化合物（80 mg, 0.1993 mmol, 56.93 %）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 3.78 (1H, brs), 4.05 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.15 (2H, brs), 4.26 (2H, s), 6.44 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.74 -6.81 (4H, m), 7.06 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.16 -7.22 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.60 (1H, s), 8.46 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

実施例 1 2 4

N - (4 - (2 - フェニルピリジン - 4 - イル) オキシフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

4 - (2 - フェニルピリジン - 4 - イル) オキシアニリン (110mg、0.42mM) を酢酸エチル (10ml) に加え、攪拌下にパラフルオロフェニル イソシアネート (0.56ml, 4.9mM) を加え 0.5 時間攪拌した。反応溶液に n-ヘキサン (20ml) 加え減圧下に溶媒を一部留去し、析出してきた固体を濾取し、目的物 (98mg) を灰色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 6.81 (1H, dd, $J = 5.6$ Hz, $J = 2.4$ Hz), 7.10 -7.20 (4H, m), 7.42-7.52 (6H, m), 7.57 (2H, d, $J = 8.8$ Hz) 8.01 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.53 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 8.74 (1H, s), 8.80 (1H, s).

原料・中間体は以下のように合成した。

製造例 1 2 4 - 1

4 - (2 - フェニルピリジン - 4 - イル) オキシアニリン

4 - クロロ - 2 - フェニルピリジン 1.0g (5.5mM)、パラニトロフェノール (1.68g、12mM) 、ヒューニツヒ塩基 (ジイソプロピルエチルアミン) 5ml、1 - メチルピロリドン (10ml) を 160°C で 20 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、ついで有機層を水で 5 回洗浄した。溶媒を減圧下留去し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製し、4 - (4 -

ニトロフェノキシ) - 2 - フェニルピリジンを淡黄固体として 490mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.08-7.14 (1H, m), 7.40-7.53 (5H, m), 7.74 (1H, s), 8.07-8.13 (2H, m) 8.34 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.68 (1H, dd, $J=5.6$ Hz, $J=1.2$ Hz).

4 - (4 - ニトロフェノキシ) - 2 - フェニルピリジン (490mg)、鉄粉 (1g)、塩化アンモニウム (2g)、エタノール (10ml)、ジメチルホルムアミド (10ml)、水 (5ml) を 100°C にて 10 分間攪拌した。セライト濾過し、濾液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水で 5 回洗浄した後溶媒を減圧留去して 4 - (2 - フェニルピリジン - 4 - イル) オキシアニリン (460mg) を褐色油状物として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.12-5.16 (2H, m), 6.65 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.74 (1H, dd, $J=5.6$ Hz, $J=2.4$ Hz), 6.89 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.38 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.40-7.52 (3H, m), 7.98 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 8.48 (1H, d, $J=5.6$ Hz).

実施例 1 2 5

N - (4 - (3 - フェニルピリジン - 4 - イル) オキシフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

4 - (3 - フェニルピリジン - 4 - イル) オキシアニリン (84mg、0.32mM) を酢酸エチル (10ml) に加え、攪拌下にパラフルオロフェニル イソシアネート (0.54ml, 4.7mM) を加え 40 分間攪拌した。反応溶液に NH タイプシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH タイプシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製 (クロロホルム : メタノール = 10:1) を行った。得られた残さに酢酸エチルと n-ヘキサンを加え溶媒を減圧留去し目的物 (82mg) を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 6.69 (1H, dd, $J=5.6$ Hz, $J=1.6$ Hz), 7.06-7.15 (4H, m), 7.37-7.54 (7H, m), 7.64 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 8.38 (1H, dd, $J=5.6$ Hz, $J=1.6$ Hz), 8.51 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.70 (1H, s), 8.75 (1H, s).

原料・中間体は以下のように合成した。

製造例 1 2 5 - 1

4 - (3 - フェニルピリジン - 4 - イル) オキシアニリン

4 - クロロ 3 - フェニルピリジン (200mg、1.06mM)、パラニトロフェノール 440mg (3.18mM) ヒューニツヒ塩基 (isoPr₂EtN、ジイソプロピルエチルアミン)

(1ml)、1-メチルピロリドン (2ml) を 160°C で 2 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4：1 について 2：1) にて精製し、4-(4-ニトロフェノキシ)-3-フェニルピリジン (150mg) を淡黄色油状物として (150mg) 得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 6.98 (1H, d, J= 5.6Hz), 7.12 (2H, d, J= 9.2 Hz), 7.37-7.48 (3H, m), 7.50-7.56 (2H, m) 8.24 (2H, d, J= 9.3 Hz), 8.55 (1H, d, J= 5.6 Hz), 8.71 (1H, s).

4-(4-ニトロフェノキシ)-3-フェニルピリジン (150mg)、鉄粉 (300mg)、塩化アンモニウム (600mg)、エタノール (5ml)、ジメチルホルムアミド (5ml)、水 (2.5ml) を 100°C にて 15 分間攪拌した。セライト濾過し、濾液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水で 5 回洗浄した後溶媒を減圧留去して、4-(3-フェニルピリジン-4-イル) オキシアニリン (84 mg) を黄色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 6.65-6.74 (3H, m), 6.88 (2H, d, J= 8.8Hz), 7.36 -7.50 (3H, m), 7.64 (2H, d, J= 8.8Hz), 8.34 (1H, dd, J= 5.6Hz, J= 0.8Hz), 8.54 (1H, s).

実施例 1 2 6

N-(3-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イル) オキシプロピル)-N'-(4-フルオロフェニル) ウレア

6, 7-ジメトキシ-4-(3-アミノプロポキシ) キノリン 150mg(0.57mM) と酢酸エチル (20ml) を室温で攪拌下、4-フルオロフェニル イソシアネート (0.078ml、0.68mM) を加えさらに 15 分間攪拌した。析出した固体を濾取し目的物 (92mg) を白色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.03 (2H, tt, J= 6.0Hz, J= 6.0Hz), 3.36 (2H, t, J= 6.0Hz), 3.89 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.27 (2H, t, J= 6.0Hz), 6.29 (1H, t, J= 6.0Hz), 6.88 (1H, d, J= 5.2Hz), 7.00 -7.07 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.34 -7.41 (3H, m), 8.47 (1H, s), 8.51 (1H, d, J= 5.2Hz).

原料・中間体は以下のようにして得た。

製造例 1 2 6-1

6, 7-ジメトキシ-4-(3-アミノプロポキシ)キノリン

6, 7-ジメトキシ-4-ヒドロキシキノリン (4.0g、19.5mM)、N-(3-ブロモプロピル)フタルイミド (5.8g、21.5mM)、炭酸カリウム (5.4g、39mM)、DMFジメチルホルムアミド (20ml) を 60°C で 1.5 時間攪拌した。反応溶液に水、酢酸エチル、テトラヒドロフランを加え抽出した。しばらく放置した後析出した固体を濾取し N-(3-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)プロピル)フタルイミド (1.1g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.22 (2H, tt, $J=6.0\text{Hz}$, $J=6.0\text{Hz}$), 3.82 (3H, s), 3.86 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.90 (3H, s), 4.29 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.27 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.77-7.84 (4H, m), 8.49 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

N-(3-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)プロピル)フタルイミド (600mg、1.53mM)、ヒドラジン 1 水和物 (300mg、6.12mM)、エタノール (5ml)、メタノール (5ml)、テトラヒドロフラン (5ml) を環流下 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し残さをシリカゲルクロマトグラフィー (富士シリアル NH タイプ シリカゲル、クロロホルム:メタノール=20:1) で精製し、目的物 (150mg) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.93 (2H, tt, $J=6.0\text{Hz}$, $J=6.0\text{Hz}$), 2.77 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.88 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.29 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.31 (1H, s), 7.34 (1H, s), 8.51 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

実施例 127

N-(4-(6-シアノ-7-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

6-シアノ-4-(4-(4-フルオロアニリノカルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)キノリン-7-オールナトリウム塩 ((222mg) と炭酸カリウム (162mg)、3-クロロメチル-1-メチルピペリジン ヒドロクロリド (86mg) をジメチルホルムアミド (1.7ml) に懸濁し、70-80°C にて終夜攪拌した後、水を加えてテトラヒドロフラン、酢酸エチル混合溶媒にて抽出、減圧濃縮して残査を NH シリ

カ（富士シリシア化学）にて精製した。得られた固体をエーテルにて洗い、乾燥して表題化合物（10mg）得た。

MS Spectrum: 544(M+1)

¹H-NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.30-2.70 (12H, m), 4.17 (2H, d, J=6.7Hz), 6.61 (1H, d, J=5.0Hz), 7.06-7.18 (3H, m), 7.36-7.50 (3H, m), 7.60 (1H, s), 8.20-8.28 (1H, m), 8.63 (1H, s), 8.74 (1H, d, J=5.0Hz), 8.75 (1H, s), 9.10 (1H, s)

実施例 128

N - (3 - (5, 6 - ジメチル - 4 - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジル) オキシフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

4 - アミノ - (3 - アミノフェノキシ) - 5, 6 - ジメチル - 7 H - ピロロ[2, 3 - d] - ピリミジン (27mg) をトルエン (1ml)、アセトニトリル (0.5ml) にリフックス下で溶解させた後、4 - フルオロフェニル イソシアネート (13.3 μM) を加えた。1 時間攪拌して室温にもどし析出した結晶を濾取し、表題化合物 (26mg) を得た。

MS(ESI) m/z 392(M + 1)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.31(3H, s), 2.46-2.50(3H, m), 6.78-7.48 (8H, m), 8.14(1H, s), 8.52(1H, s), 8.82(1H, s), 11.79(1H, s)

中間体は以下のように合成した。

製造例 128-1

4 - (3 - ニトロフェノキシ) - 5, 6 - ジメチル - 7 H - ピロロ[2, 3 - d] - ピリミジン

Journal of Medicinal Chemistry, 1996, Vol. 39, No. 12, 2285 - 2292 に記載された 4 - クロロ - 5, 6 - ジメチル - 7 H - ピロロ[2, 3 - d] - ピリミジン (177mg) に 3-nitrophenol 3 - ニトロフェノール (243mg)、炭酸カリウム (268mg) ジメチルホルムアミド (2ml) を加え 120-130℃にて 72 時間攪拌した。室温に戻した後水を加え、テトラヒドロフラン、酢酸エチルの混合溶液にて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した後濃縮乾固した。得られた結晶をジエチルエーテルにて洗浄し、表題化合物 (130mg) を得た。

MS(ESI) m/z 285(M + 1)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.31(3H, s), 2.46-2.50(3H, m), 7.70-8.18(5H, m), 11.89(1H, s)

製造例 128-2

4-(3-アミノフェノキシ)-5,6-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]- -ピリミジン

上記中間体合成法により合成した 4-(3-ニトロフェノキシ)-5,6-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]-ピリミジン (110mg) に鉄粉(0.12g)、塩化アンモニウム(0.24g)、エタノール(5ml)、水(1ml)を加え 80-90°C にて 3 時間攪拌した。反応系を室温に戻した後テトラヒドロフラン(3ml)、酢酸エチル(3ml)を加えセライト濾過し、濾液を酢酸エチルにて分液抽出して有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後減圧濃縮乾固して、ジエチルエーテルにて洗浄し、表題化合物 (37mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.27(3H, s), 2.29(3H, s), 5.15-5.24 (2H, m), 6.28 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.32(1H, s), 6.40 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.01 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 8.12(1H, s), 11.72 (1H, s).

実施例 129

N-6-((6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ)-3-ピリジル-N'- -フェニルウレア

6-((6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ)-3-ピリジルアミン(59.5 mg, 200 μmol) 及びフェニル イソシアネート (26.2 mg, 220 μmol) を N、N-ジメチルホルムアミド (1 ml) 中、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、酢酸エチルで洗浄後、通風乾燥することにより、表題化合物 (68 mg, 163 μmol , 82 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum: (DMSO- d_6) 3.90 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.55 (1H, d, $J = 5.2\text{ Hz}$), 6.96-7.02 (1H, m), 7.26-7.32 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.47 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 8.14 (1H, dd, $J = 2.8, 8.8\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J = 2.8$

Hz), 8.55 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.89 (1H, s), 8.99 (1H, s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 129-1

6, 7-ジメトキシ-4-((5-ニトロ-2-ピリジル)オキシ)キノリン

6, 7-ジメトキシ-1, 4-ジヒドロ-4-キノリノン (4.10 g, 20.0 mmol)、2-ブロモ-5-ニトロピリジン (4.46 g, 22.0 mmol) 及び炭酸カリウム (5.53 g, 40.0 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 中、70℃にて 3 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不要物を濾別後、水及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (2.23 g, 6.81 mmol, 34 %) を黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum: (CDCl₃) 3.95 (3H, s), 4.06 (3H, s), 7.07 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.16 (1H, s), 7.26 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.49 (1H, s), 8.60 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 8.74 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.8 Hz).

製造例 129-2

6-((6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ)-3-ピリジンアミン

6, 7-ジメトキシ-4-((5-ニトロ-2-ピリジル)オキシ)キノリン (654 mg, 2.00 mmol)、鉄粉 (559 mg, 10.0 mmol) 及び塩化アンモニウム (1.07 g, 20.0 mmol) をエタノール (20 ml)-水 (5 ml) 中、80℃にて 20 分間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチルで洗い込んだ。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、酢酸エチルで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (380 mg, 1.28 mmol, 64 %) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum: (CDCl₃) 3.73 (2H, s), 4.02 (3H, s), 4.04 (3H, s), 6.61 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.41 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.54 (1H, d, J = 5.2

Hz).

実施例 130

N-6-((6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ)-3-ピリジル-N'-
-(4-フルオロフェニル)ウレア

実施例 129 と同様の手法により、4-フルオロフェニル イソシアネート (30.1 mg, 220 μ mol) から表記化合物 (67 mg, 154 μ mol, 77 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum: (DMSO-d_6) 3.89 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.79 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.11-7.16 (2H, m), 7.29 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.39 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.45-7.51 (2H, m), 8.13 (1H, dd, $J = 2.6, 8.6$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.55 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 8.93 (1H, s), 8.99 (1H, s).

実施例 131

N-6-((6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ)-3-ピリジル-N'-
-(1,3-チアゾール-2-イル)ウレア

実施例 129 で得られた 6-((6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ)-3-ピリジンアミン (89.1 mg, 300 μ mol) 及びフェニル N-(2-チアゾリル)カーバメート (79.3 mg, 360 μ mol) をジメチル スルフォキシド (1 ml) 中、85°C にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、酢酸エチルで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (88 mg, 208 μ mol, 69 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum: (DMSO-d_6) 3.89 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.81 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.36-7.40 (2H, m), 7.42 (1H, s), 8.18 (1H, dd, $J = 2.8, 8.8$ Hz), 8.37 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.56 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 9.30 (1H, s).

実施例 132

4-(5-((アニリノカルボニル)アミノ)-2-ピリジルオキシ)-7-メト
キシ-6-キノリンカルボキサミド